Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

DIE BIOMECHANIK MENSCHLICHER DARMMUSKULATUR STAND DER FORSCHUNG UND ERGEBNISSE EIGENER IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Kehrer

aus Großostheim

Würzburg, den 8. November 1980

1981

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. E. Kern

DIE BIOMECHANIK MENSCHLICHER DARMMUSKULATUR STAND DER FORSCHUNG UND ERGEBNISSE EIGENER IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Kehrer

aus Großostheim

Würzburg, den 8. November 1980

Referent: Professor Dr. med. E. Kern
Korreferent: Professor Dr. med. E. Schmidt
Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Januar 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN
GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0023

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite:

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

AUFGABEN DES VERDAUUNGSTRAKTES 2
ANATOMIE DES DARMES 3
INNERVATION DES DARMES 3
DARMBEWEGUNGSFORMEN 6
MORPHOLOGIE GLATTER MUSKEL 9
INNERVATION GLATTER MUSKEL 9
MECHANISCHE EIGENSCHAFTEN GLATTER MUSKULATUR 10
BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN DER KONTRAKTION GLATTER MUSKULATUR 10
PHYSIOLOGIE DER EINGEWEIDEMUSKULATUR 11
PHARMAKOLOGIE DER EINGEWEIDEMUSKULATUR 13

PROSTAGLANDIN 17
Chemische Beschreibung 17
Synthese 18
Prostaglandinabbau 19
Prostaglandinvorkommen 21
Wirkungen der Prostaglandine 21
a) Atemwege 21
b) Uterus 21
c) Herz 22
d) Renomedulläre P. 22
e) Blutgerinnung 22
f) Glatte Gefäßmuskulatur 23
g) Eingeweidemuskulatur 23

VORSTELLUNGEN ÜBER DIE ZELLULÄREN WIRKUNGSMECHANISMEN DER PROSTAGLANDINE 25

ENDOTOXIN 27
METHODIK 29
EIGENE ERGEBNISSE 34
DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE 49
ZUSAMMENFASSUNG 54

LITERATURVERZEICHNIS 56

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Viele chirurgische und internistische Krankheitsbilder sind vergesellschaftet mit Störungen der Motilität des Verdauungstraktes. Die therapeutische Beeinflußbarkeit derartiger Zustände scheiterte aber bisher oft am mangelnden Verständnis der physiologischen Gesetzmäßigkeiten.

Wesentlich für die Erforschung glatter Darmmuskulatur ist die Kenntnis ihrer mechanischen Eigenschaften. Diese wurden an Dickdarmmuskulatur von Schmidt (193) untersucht. Da geeignete Untersuchungen der Dünndarmmuskulatur fehlen,soll die vorliegende Arbeit Aufschluß geben über das Kontraktionsverhalten menschlicher Dünndarmmuskulatur.

Das Denkmodell der Steuerung der motorischen Aktivität des Darmes durch ein aktivierendes parasympathisches und ein hemmendes sympathisches System genügt nicht mehr zur Beschreibung der Darmmotilität und deren Ursachen. Als wahrscheinlicher gilt heute,daß am Zustandekommen der Spontanaktivität des Darmes zellulär-myogene Mechanismen wesentlich beteiligt sind. Eine Vielzahl intramuraler und hormoneller Faktoren wird als Mittler der myogenen Automatie der Darmbewegungen herangezogen (1,217).
In diesem Zusammenhang kommt den Prostaglandinen,deren physiologische und pathophysiologische Funktion seit einigen Jahren Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten ist,eine erhebliche Bedeutung zu. Schmidt (193) glaubt,daß Prostaglandine an der gastrointestinalen Motilität wesentlichen Anteil haben. Wie hoch der Einfluß der Prostaglandine auf die Darmbewegungen zu veranschlagen ist und welche Bedeutung in diesem Zusammenhang den Transmittern des vegetativen Nervensystems und den Darmhormonen zukommt,soll ebenfalls aufgezeigt werden.Anhand geeigneter Versuche wird die Hypothese Wasners (229) zu überprüfen sein,Prostaglandine wirkten vor allem über eine Beeinflussung des Proteinkinasesystems.

AUFGABEN DES VERDAUUNGSTRAKTES

1. Sekretion
   Die Sekretion des Verdauungstraktes hat mehrere Aufgaben.So erhöht der in den Brunnerschen Drüsen des Duodenums gebildete Schleim die Gleitfähigkeit des Speisebreies,erleichtern Fermente in Speichel,Magensaft und Dünndarmsekreten die Digestion bzw.Resorption.Die Magensäure unterstützt durch Eiweißdenaturierung und Fermentaktivierung die Proteinverwertung. Zudem dient der Dickdarm als Ausscheidungsorgan für Metallionen.

2. Speicherung
   (vornehmlich Magen und Colon)

3. Mischung
   des Speisebreis,um den Fermentzutritt zu erleichtern und die vorhandene Resorptionsfläche optimal auszunutzen.

4. Resorption
   Sie geschieht für die einzelnen Nahrungsbestandteile in unterschiedlichen Darmabschnitten.Vor allem der obere Dünndarm ist mit seiner großen Oberfläche dieser Anforderung besonders gut angepaßt.

5. Transport
   der aufgenommenen Nahrung und

6. Ausscheidung
   unverdaulicher Bestandteile.

7. Bakterienbesiedlung
   Bakterien können Vitamine ins Darmlumen abgeben und Nahrungsbestandteile chemisch verändern,sind aber für das Leben nicht erforderlich (88).

8. Abwehrfunktion
   Die Rolle der Peyerschen Plaques in der humoralen Abwehr des Organismus ist noch umstritten.

9. Hormonproduktion
   (z.B.Gastrin,Serotonin,Dopamin,Sekretin,Enteroglucagon,Motilin,GIP: Gastric inhibitory polypeptide,VIP: Vasodilatator intestinal peptide)

ANATOMIE DES DARMES

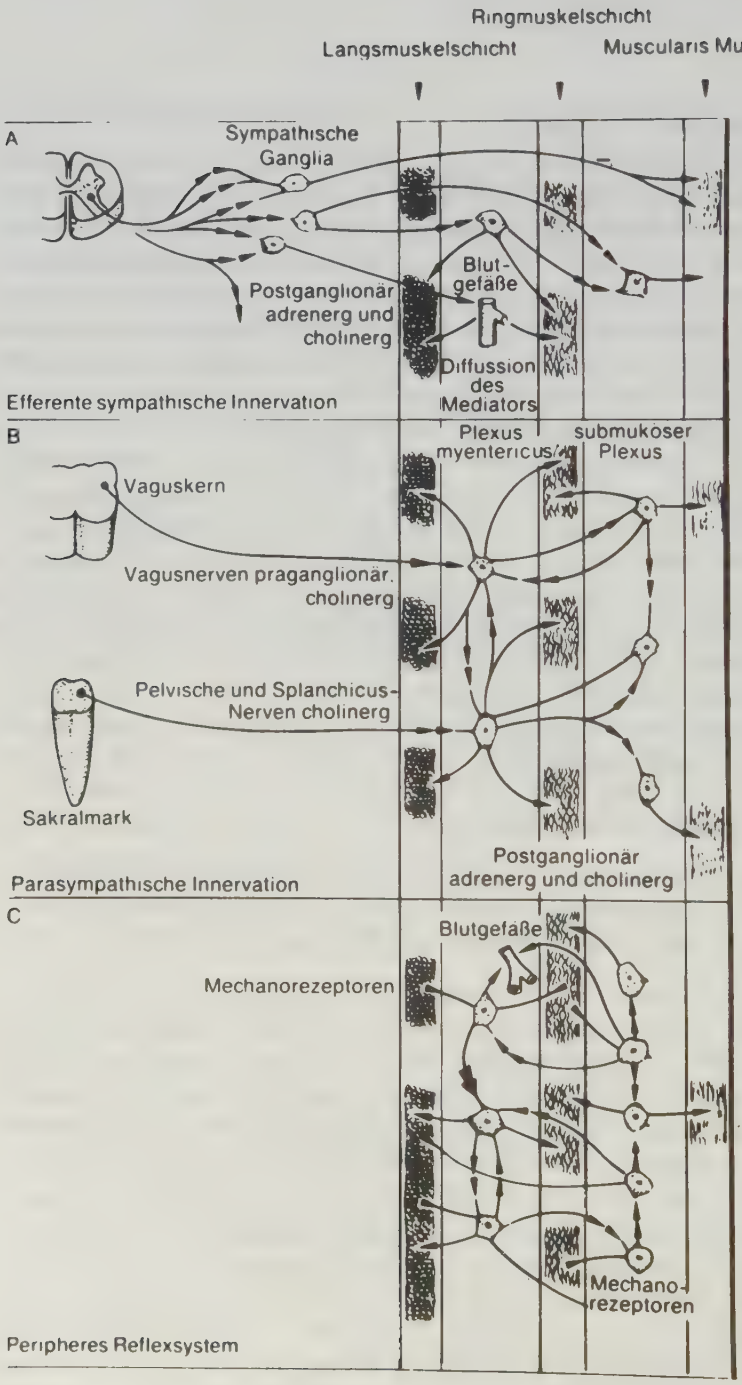
Man unterscheidet an der Darmwand Tunica mucosa (Schleimhaut),Tela submucosa,Tunica muscularis (Muskelhaut) und Tunica adventitia (serosa).In der Tunica mucosa befindet sich eine Schicht,die sich aus sich kreuzenden spiralförmigen Zügen glatter Muskulatur mit wechselndem Dreh- und Steigungswinkel zusammensetzt,die Lamina muscularis mucosae. Sie hat in erster Linie die Aufgabe,lokale Spannungsdifferenzen innerhalb des Schleimhautrohres auszugleichen (76). Die Tunica muscularis besteht aus zwei Schichten von äußerer Längs- und innerer Ringmuskulatur,die im Duodenum,in großen Abschnitten des Colon und an den Mesenterialansätzen des Dünndarms ein einheitlich zusammenhängendes System von Fasern bilden (76).Am Colon ist die äußere Längsschicht jedoch schwach.Drei Längsmuskelzüge, Taenien, führen stärkere Bündel von Muskulatur.Der Darm besitzt ein bindegewebiges Gerüst mit Gitterstruktur,Darmskelett (77) genannt.Seine Fasern halbieren den rechten Winkel,unter dem Ring- und Längsmuskulatur sich kreuzen,und bilden das Perimysium für alle Darmmuskelfasern.

INNERVATION DES DARMES

An der Innervation der Eingeweidemuskulatur beteiligen sich das autonome Nervensystem und der darmspezifische Teil des intramuralen Nervensystems.

Das autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem wird in einen sympathischen und einen parasympathischen Anteil untergliedert.Bei beiden besteht die periphere Leitung aus einem prä- und einem postganglionären Neuron.Präganglionär dient Acetylcholin als Überträgerstoff.Postganglionär wird vom Parasympathikus ebenfalls Acetylcholin (cholinerg),vom Sympathikus aber Adrenalin oder Noradrenalin freigesetzt (adrenerg). Am Verdauungsapparat wirkt der Parasympathikus fördernd auf Tonus und Peristaltik,der Sympathikus hemmend.Im Dünndarm ist die cholinerge Aktivierung stärker als die adrenerge Hemmung,für den Dickdarm werden umgekehrte Verhältnisse beschrieben (10).



Modifiziert n. S. J. Konturek
und M. Classen

Abb. 1

Bei Tieren wurde außerdem ein nicht adrenerg erschlaffendes (31) sowie ein nicht cholinerg aktivierendes (2,134,206) System nachgewiesen,Befunde,die für den Menschen noch nicht bestätigt werden konnten.Die Bedeutung,die einer zentralnervösen Beeinflussung der Darmmotilität über das autonome Nervensystem zukommt,ist unbekannt (115).

Efferente sympathische Versorgung aus den Rückenmarksegmenten Th 6 - L 3 erhält der Darm über die Nn splanchnici majores (aus dem 6.-11. Brustganglion) sowie über Rami viscerales,die in den prävertebralen Plexus in der Mehrzahl auf das II. Neuron umschalten.Die Neuriten der II. Neurone verlaufen mit Arterien zu ihrem Zielorgan.

Parasympathische Fasern für den Darm bis zur Flexura coli sinistra (Cannon-Böhm-Punkt) haben ihren Ursprung im parasympathischen Teil des dorsalen Vaguskernes (115), verlaufen mit den Nervi vagi,vor allem dem Truncus vagalis posterior,zu den Ganglia coeliaca und erreichen zusammen mit den sympathischen Fasern die Darmwand.Ab dem Cannon-Böhmschen Punkt übernimmt der Nervus pelvicus die parasympathische Versorgung.Parasympathische Fasern schalten erst in den Darmplexus auf das II. Neuron um. Übergeordnete,höchste sympathische und parasympathische Zentren finden sich im Hypothalamus,der Formatio reticularis (226,225),am Boden des IV. Ventrikels (114) sowie im Frontalhirn (prämotorische Areale 4,6) (176) sowie im Gyrus cinguli und in den Sehzentren.

Das intramurale System
Unter diesen Begriff fallen an oder in den Wandungen (intramural) von Hohlorganen verlaufende Nervengeflechte, die durch viele eingelagerte Ganglienzellen ausgezeichnet sind.Am Darm unterscheidet man zwei Geflechte,den Plexus myentericus und den Plexus submucosus.
Der Plexus myentericus (Auerbach) liegt zwischen den beiden Schichten der Muscularis.An ihm enden die meisten zum Darm ziehenden Nervenfasern.Aufgabe des Auerbach'schen Plexus ist die Umsetzung der rhythmischen Tonusänderungen in fortgeleitete Transportbewegungen,also Steuerung von Peristaltik und Antiperistaltik.

Der Plexus submucosus (Meissner),in der Submucosa gelegen,kontrolliert Drüsen und glatte Muskulatur der Mucosa.

DARMBEWEGUNGSFORMEN

a)Dünndarm

Am Dünndarm sind verschiedenartige Bewegungsformen zu unterscheiden.

1.Peristaltik

Unter Peristaltik versteht man aboral verlaufende Kontraktionen der Ringmuskulatur,deren Frequenz im Dünndarmbereich von 16 - 22/Min im oberen Duodenum auf 3 - 15/Min analwärts abnimmt.Eine Erschlaffungswelle kann vorausgehen;sie findet sich aber stets bei pathologisch gesteigerten peristaltischen Kontraktionen,den sogenannten Rollbewegungen.Da peristaltische Wellen durch Dehnung und Vagusreizung an jedem Punkt des Dünndarms hervorgerufen werden können, sorgt der Darminhalt durch Aufweitung des Darmrohres selbst für seinen Weitertransport.

2.Segmentationsbewegungen

Abschnittweise erfolgende Kontraktionen und Erschlaffungen der Ringmuskulatur bezeichnet man als Segmentationsbewegungen.

3.Pendelbewegungen

Diese Erscheinungsform von Darmaktivität äußert sich in rhythmischen Kontraktionen und Erschlaffungen der Längsmuskulatur,wodurch der Darminhalt auf der Schleimhaut hin- und hergeschoben wird.

Segmentbewegungen sind nur auf kurze Darmabschnitte begrenzt (180).Sie dienen wie die Pendelbewegungen überwiegend der Mischung des Darminhalts,doch sprechen ihnen neuerdings verschiedene Autoren (180,147, 177) auch Wirkung auf die Weiterbeförderung durch Bildung eines Druckgradienten zu.

4.Zottenbewegungen

Zottenbewegungen werden durch die Muscularis mucosae vermittelt (76).Pharmakologisch gesehen stellt die Muscularis mucosae eine Ausnahme dar.Denn sowohl die adrenerge wie die cholinerge Innervation bewirken eine

Aktivierung der Zottenbewegungen (48,49,133).Vermutlich wird durch die fehlende adrenerge Hemmung der Zottenbeweglichkeit eine resorptionsfördernde ständige Exposition des Darminhaltes gegenüber der Resorptionsfläche gewährleistet (193).Im Vergleich zu Nüchternperioden ist die Zottenaktivität bei Nahrungsresorption gesteigert. Diese Aktivität steht unter hormoneller Kontrolle und wird durch Einbringung von HCl in das Duodenum erhöht (131,132),wobei eine von der Duodenalschleimhaut produzierte Substanz auf dem Blutweg zu den Zotten transportiert wird.Mittels Elektrophorese konnte eine zottenstimulierende (genannt Villikinin) und eine hemmende Fraktion (Antivillikinin) unterschieden werden (129,130). Die Isolierung des Villikinins ist bislang nicht geglückt,doch scheint es ein kurzkettiges Peptid zu sein. Der Auffassung,daß Villikinin nicht mit anderen gastrointestinalen Hormonen identisch sei (129,130,131,132,113), stellen andere Autoren die Vermutung entgegen,Cholecystokinin und Villikinin seien die gleiche Substanz (133).

b)Dickdarm

Am Dickdarm sind verschiedene Kontraktionswellen nachweisbar,die sich in Dauer und Druck unterscheiden.Obschon die Charakterisierung der Kontraktionsformen noch nicht abgeschlossen ist,nimmt man an,daß ein erhöhter Dauertonus vor allem die Wasserresorption begünstigt, kleinere Kontraktionswellen aber zur Durchmischung des Darminhaltes beitragen.Im einzelnen unterscheidet man heute vier Druckwellentypen:

Typ I:

Sogenannte lokalisierte intermittierende Wellen von durchschnittlich 5 sec Dauer und einer Druckwellenhöhe bis zu 10 cm Wassersäule kommen meist im Rektum vor und werden durch Kontraktion der Muscularis mucosae hervorgerufen.

Typ II:

Dieser Typ,der seltener ist als Typ I,entsteht im Zusammenhang mit Widerständen distal zum Segment,in dem er auftritt,erreicht eine Druckamplitude von mehr als

10 cm H_2O und ist für das sogenannte Haustrenfließen verantwortlich.Kontraktionen dieses Typs kneten den Darminhalt und verzögern die Passagezeit,was die Resorption von Wasser erleichtert.

Typ III:

Diese tonische Kontraktionsform ist durch eine Erhöhung der Grundspannung gekennzeichnet.

Typ IV:

Druckwellen dieses Typs sind die eigentlichen Peristaltikwellen. Sie kommen bei Durchfallerkrankungen und Colitiden vor;selten sind sie auch bei Gesunden zu finden.

Der Weitertransport des Darminhaltes erfolgt durch sogenannte Massenbewegungen (96),ein Vorwärtstransport über weite Strecken.Für den Dickdarm gilt das Vorkommen von antiperistaltischen Bewegungen als gesichert. Den Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und Auslösung einer Massenbewegung bezeichnet man als gastrocolischen Reflex (148). Auch ileo-colische Reflexe sind beschrieben (52). Füllung des Ileums soll hier die Massenbewegung im Colon auslösen. Der gastroileale Reflex ist eine Hemmungsreaktion, die dazu führt, daß das Colon nach Übertritt von Nahrung in das Duodenum aus dem Magen erschlafft (41);Verdauungsreste können entlang dem entstandenen Druckgefälle leichter in den Dickdarm übertreten.

c) Sphinktere

Sphinktere unterliegen einem überwiegend nervösreflektorisch gesteuerten Regelmechanismus, dessen komplizierte Besonderheiten nicht völlig geklärt sind (133).In ihren tonisch-phasischen Bewegungsformen,durch fehlende Peristaltik sowie Kontraktion auf adrenerge Reize unterscheidet sich Sphinktermuskulatur deutlich von glattem Muskelgewebe des übrigen Verdauungstraktes.

MORPHOLOGIE GLATTER MUSKULATUR

Die Zellen der glatten Muskulatur haben einen Durchmesser von 2 - 10 µ und eine Länge von 20 - 200 µ. Die Größe der Zellen wechselt mit dem Funktionszustand der Organe. Parallel zur Längsachse der Muskelzellen laufen dünne Proteinfilamente mit einem Durchmesser von etwa 5 nm. Ihre parallele Anordnung läßt sie polarisationsoptisch homogen anisotrop erscheinen. Die gleiche Ausrichtung in der Zelle besitzen auch etwa 10 - 15 nm dicke und 1 µ lange Myofilamente (90). Der zentral gelegene Zellkern nimmt bei Kontraktion der glatten Muskelzelle korkenzieherartige Gestalt an. In der kernnahen fibrillenfreien Zone werden elektronenmikroskopisch Mitochondrien und Golgi-Apparat sichtbar. In glatter Muskulatur fehlt das System der transversalen Tubuli ganz, das sarkoplasmatische Retikulum liegt unter der Außenmembran.

INNERVATIONSMODI GLATTER MUSKELZELLEN

Vegetative Nervenfasern verlaufen zwischen glatten Muskelzellen in flachen Vertiefungen der Muskelmembran, verlieren hier an ihrer der Zelle zugewandten Seite ihre Markhülle und geben Überträgerstoffe (Transmitter) in den 10 - 20 nm breiten Spaltraum zwischen Nerv und Muskelzelle. Die Transmitter verursachen nach Diffusion durch den Spalt eine Depolarisation der wahrscheinlich an der gesamten Oberfläche reizempfindlichen Zellmembran (90). Glatte Muskelzellen vom viszeralen bzw. synzytialen Typ (109,80), wozu auch Zellen der Taenia coli gehören, besitzen interzelluläre Zellverbindungen mit geringem elektrischem Widerstand („Nexus", „tight junctions", „synzytiale Brücken"), über die sich Spikes elektronisch auf benachbarte Zellen ausbreiten können (15). Glatte Muskelzellen können die Fähigkeit zur automatischen Erregungsbildung besitzen.

MECHANISCHE EIGENSCHAFTEN GLATTER MUSKULATUR

Man kann den glatten Muskel als System betrachten,bei dem plastisch kontraktile und elastische Elemente in Serie liegen (24).Zudem setzt er Dehnungskräften einen Widerstand entgegen,dessen Größe mit zunehmender Dehnungsgeschwindigkeit ansteigt,bei sehr langsamer Dehnung aber vernachlässigt werden kann (dynamisch-plastischer Widerstand).Dieser Widerstand ist verantwortlich für die „Halteökonomie" des glatten Muskels.Ausgeprägte plastische Eigenschaften können auch dazu führen,daß der glatte Muskel nach Dehnung nicht mehr zur Ausgangslänge zurückkehrt. Somit fehlt diesem Muskeltyp eine exakte Beziehung zwischen Länge und Spannung.

BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN DER KONTRAKTION GLATTER MUSKULATUR

Während für quergestreifte Muskulatur relativ klare Vorstellungen über die molekularen Mechanismen bei der Kontraktion bestehen (102,101,100),ist man bei Aussagen über diesbezügliche Reaktionen in glatter Muskulatur viel mehr auf Vermutungen angewiesen.Sicher nachgewiesen in glatter Muskulatur ist bisher Aktin,ein globuläres Molekül (M 45000),das in Lösungen mit physiologischem pH-Wert sich zu Filamenten polymerisiert.Myosin konnte bisher nicht in allen Zellen glatter Muskulatur gefunden werden (45).Es besteht aus 150 nm langen Stäbchen mit zwei Köpfen und einem dünneren Schwanzteil.Bauelemente sind zwei wahrscheinlich identische Peptidketten mit einem fädigen und einem globulären Ende.Dem globulären Ende sind kleine Peptide angelagert.Wie Aktin lagert sich Myosin bei physiologischem pH zu Filamenten aneinander.Panner vermutet,daß Myosin in glatter Muskulatur erst während der Kontraktion aggregiert (162).Elektronenmikroskopisch sind allerdings bei der Kontraktion keine Strukturveränderungen festzustellen.Der durch Calcium inaktivierbare Troponin-Tropomyosinkomplex der Skelettmuskulatur fehlt in glatter Muskulatur,Myosin ist statt dessen selbst calciumsensitiv.Energielieferant für alle beweglichen Zellen ist ATP.Die energetische Verwendung von ATP

setzt voraus,daß seine endständige Phosphatgruppe abgespalten wird.Ungespalten löst es feste Bindungen zwischen Aktin und Myosin.Zur Kontraktion sind neben Myosin,Aktin und ATP noch Magnesiumionen notwendig,die die Kontraktion und - wie Calcium in unphysiologisch hohen Konzentrationen - auch die ATP-Spaltung aktivieren.Die ATP-ase-Aktivität ist auf dem Myosin lokalisiert,und zwar wie die aktinbindende Region im S_1-Fragment des Kopfteiles.Der Myosin-ATP-Phosphatkomplex muß Calcium gebunden haben,um mit Aktin reagieren zu können (90).

PHYSIOLOGIE DER EINGEWEIDEMUSKULATUR

Mit etwa -60 mV ist das Ruhemembranpotential glatter Muskulatur deutlich niedriger als bei Skelettmuskulatur.Der Grund ist eine relativ hohe Natriumpermeabilität,die den Wert der Kaliumpermeabilität erreicht.Damit muß die Natriumpermeabilität in der Goldmann-Gleichung zur Berechnung des Membranpotentials berücksichtigt werden.Allerdings müßte nach dieser Goldmann-Beziehung das Membranpotential viel näher dem Natriumgleichgewichtspotential liegen.Allem Anschein nach ist dem passiven Natriumeinwärtsstrom ein schneller Natriumionenaustausch überlagert (90).

Goldmann-Gleichung:

$$E = \frac{R\,T}{F} \ln \frac{P_K(K)_i + P_{Na}(NA)_i + P_{Cl}(Cl)_a}{P_K(K)_a + P_{Na}(Na)_a + P_{Cl}(Cl)_i}$$

P_K, P_{Na}, P_{Cl} Permeabilitätskoeffizienten der Membran für die betreffenden Ionen

$(K)_i$,$(Na)_i$,$(Cl)_i$ Aktivitäten der Ionen in der Zelle

$(K)_a$,$(Na)_a$,$(Cl)_a$ Aktivitäten der Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit

R bedeutet die Gaskonstante,T die absolute Temperatur, F steht für die Faraday-Konstante,ln für den Logarithmus naturalis und E für das Membranpotential.

Dem Aktionspotential,dessen Dauer in verschiedenen glatten Muskeln variiert und im Mittel etwa 50-100 msec beträgt, liegen Leitfähigkeitsänderungen für verschiedene Ionen zugrunde.Depolarisation und Repolarisation sind bei glatter Muskulatur gleich lang, erfolgen aber mit erheblich geringerer Geschwindigkeit als in Skelettmuskulatur oder Nerven.

Glatte Muskulatur des Verdauungstraktes besitzt die Eigenschaft der Automatie.Golenhofen beschreibt für glatte Muskulatur fünf verschieden schnelle rhythmische Membranprozesse (81).Neben dem Aktionspotential gibt es sinusförmige Membranpotentialänderungen mit einer Periodendauer von etwa einer Sekunde.Aktionspotentiale scheinen durch Schwingungen im Sekundenrhythmus getriggert zu sein.Beide faßt Golenhofen als „basales Membranpotential" zusammen.Weiterhin sind Schwingungen im Minuten- und Sekundenabstand aufzeigbar.Als„basale organeigene Rhythmen" bezeichnet Golenhofen Rhythmusphänomene zwischen Sekunden- und Minutenrhythmus, die organspezifischen Charakter haben wie z.B. die Peristaltik.Der Gruppe der rhythmischen elektrischen Aktivitäten (phasische Aktivität) stellt Golenhofen die tonische Aktivität entgegen.Der tonische Mechanismus arbeitet ohne Spikes oder elektrische Rhythmen.Beiden Aktivitätsformen sollen durch unterschiedliche Medikamente hemmbare Calcium-Aktivierungssysteme entsprechen,das P- und das T-System (82). Schwankungen des Membranpotentials beruhen wahrscheinlich auf periodischen Änderungen des Stoffwechsels der Zellen, die ihrerseits den aktiven Natriumtransport durch die Zellmembran beeinflussen (90).Durch Atropin kann die Spontanautomatie nicht aufgehoben werden.Das Membranpotential der glatten Muskelzellen wird durch die Freisetzung oder Applikation von Acetylcholin herabgesetzt.Die Frequenz der Aktionspotentiale nimmt zu (30),da die kleinen,langsamen,spontanen Potentialschwankungen,die bei normalem Ruhe-Membranpotential unterschwellig bleiben,bei erniedrigtem Membranpotential die Schwelle erreichen.Doch wirkt Acetylcholin nicht nur durch Depolarisation kontraktionsfördernd,auch bei bereits depolarisierten Muskelzellen vermag es spannungserhöhend zu wirken (90).

Adrenalin hyperpolarisiert die Membran glatter Muskelfasern (74).Glatte Muskulatur des Darmes und der Gefäße ist dehnungsempfindlich.Dehnung depolarisiert die Zellmembran und löst so Aktionspotentiale aus oder erhöht deren Frequenz (29).Dehnung fördert auch die interzelluläre Erregungsausbreitung,da sie die Leitung in den „synzytialen Brücken" weniger störanfällig macht.

PHARMAKOLOGIE DER EINGEWEIDEMUSKULATUR

Die Transmitter des vegetativen Nervensystems beeinflussen regulierend die motorische Aktivität der Darmmuskulatur.Sympathische Überträgerstoffe wirken hemmend,parasympathische aktivierend.Dabei reduziert im Meerschweinchen Noradrenalin über α-Rezeptoren die Freisetzung von Acetylcholin im Auerbach-Plexus (218,163).Im Meerschweinchen sollen daher Katecholamine ihren Einfluß auf Darmbewegungen eher durch Hemmung cholinerger Mechanismen als durch direkte Wirkung auf Muskelfasern ausüben (124).

Gastrin wird in den G-Zellen des Antrums gebildet und besteht aus 17 Aminosäuren.Neben dieser auch „Small Gastrin" genannten Form mit einem Molekulargewicht von annähernd 2100 sind mehrere größere Moleküle,„Big Gastrin" und „Big Big Gastrin",beschrieben.Aktives Zentrum aller Gastrinformen ist eine C-terminale Vierersequenz.So zeigt auch das synthetische Pentagastrin,das ebenfalls diese Vierersequenz besitzt (Butyloxycarbonyl-Ala-Try-Met-Asp-Phe $\cdot NH_2$)gleiche pharmakologische Wirkungen wie Gastrin.Beide Substanzen erreichen auf dem Blutweg ihren Wirkungsort, sie stimulieren die Parietalzellen des Magens und erhöhen die Kontraktionsfähigkeit oder den Tonus des unteren Ösophagussphinkters und der kardianahen Fundusmuskulatur (191). Gastrin (42) und Pentagastrin (125) wirken schwach aktivierend auf die Magenmotorik (9) und führen zu einem Anstieg sowohl der Aktionspotentialfrequenz wie der Motilität im Dünndarmbereich (231,232,47).Die Motilitätssteigerung im Dickdarm übertrifft die relativ geringe Kontraktionszunahme im Dünndarm (42),weshalb Gastrin auch als Mittlersubstanz des gastrocolischen Reflexes angesehen wird (149).

Acetycholin wird durch Gastrin freigesetzt (219).Entsprechend sollen die durch Gastrin ausgelöste Magensekretion wie motorische Reaktionen durch Atropin aufhebbar sein (85,86).Gastrin (199) wie Pentagastrin (173) stimulieren im Gastrointestinaltrakt die Freisetzung von Prostaglandinen.
Von Ivy (103) wurde in der Duodenalschleimhaut ein Stoff isoliert,der in einigen C-terminalen Aminosäuren mit Gastrin übereinstimmt.Wegen seiner Eigenschaft,die Gallenblase zu kontrahieren,wurde er Cholecystokinin (CCK) genannt.Die Gallengänge sowie der Sphinkter Oddi werden durch Cholecystokinin erweitert (133).Cholecystokinin, das als identisch mit Pankreozymin angesehen wird (112), fördert auch die Enzymproduktion und -sekretion des Pankreas.Fettsäuren mit einer Kettenlänge über C_{10} und bestimmte Aminosäuren sind im Gegenstz zu dem H^+-Ion starke Releaser (151).Wie Gastrin setzt Cholecystokinin Acetylcholin frei (12,55).Das Jejunum reagiert auf Cholecystokinin mit einer Zunahme seiner motorischen Aktivität, eine Beobachtung,die für das Duodenum und das distale Ileum umstritten ist (158,50,87,69).

Sekretin wird in der Mucosa des oberen Dünndarms gebildet.H^+ ist der einzige starke Releaser von Sekretin;Fettsäuren fördern ebenfalls seine Freisetzung (151).Sekretin hemmt die motorische Aktivität des Dünndarms (50,232,231). Nach Nahrungsaufnahme schafft Gastrin durch erhöhte Darmaktivität Platz im Darm für den Mageninhalt;Sekretin erleichtert die Verdauung durch Verlangsamung der Transportgeschwindigkeit und durch die Wasser- und Bikarbonatsekretion des Pankreas.Sekretin hemmt außerdem die Stimulierung der Parietalzellen durch Gastrin (25) und den Serum-Gastrin-Anstieg nach Nahrungsaufnahme (211).Infolge einer Vagusstimulierung wird eine Gallenblasenkontraktion durch gleichzeitige Applikation von Pentagastrin und Sekretin verstärkt, ein Effekt,der bei der Verabreichung nur einer der Substanzen ausbleibt.

Enterokinin ist ein dem Bradykinin ähnliches Polypeptid, das aus dem Darm verschiedener Wirbeltierspezies gewonnen werden kann (220).Der auch als Substanz P bezeichnete Stoff soll am Darm peristaltikähnliche Bewegungen hervorrufen (56,182,183,192,241).Schon bei Anwesenheit geringer Konzentrationen kontrahiert sich menschliche Sigmazirkulärmuskulatur (13).Durch Atropin und Mepylamid kann einem durch Enterokinin ausgelösten Anstieg der Dickdarmmotilität entgegengewirkt werden (202).

Mit der Bezeichnung Darmstoff (222) belegt man eine Gruppe saurer Phospholipide (221),die nicht direkt auf Muskelzellen einwirken,sondern ihre stimulierende Wirkung über intramural gelegene Ganglienzellen entfalten.

Von Bradykinin ist eine physiologische Bedeutung nicht gesichert,da es zuverlässig bisher nur in verletztem Gewebe nachgewiesen werden konnte.Niedrige Konzentrationen führen zur Erschlaffung von Längs- und Ringmuskulatur des Dickdarms.An Taenien ist bei hohen Konzentrationen jedoch eine Kontraktion zu beobachten (68).

Von Brown (26) wurde aus der Mucosa des Dünndarms ein Peptid mit 22 Aminosäuren isoliert,das in den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms synthetisiert wird (165,169). Dieses Motilin genannte Peptid steigert im Tierversuch die motorische Aktivität des Magens im Fundus- und Antrumbereich (108).Das 13-Nle-Motilin erhöht im Menschen die motorische Aktivität des Magens und des oberen Dünndarms (207). Diese Wirkung wird nicht auf nervalem Weg vermittelt,sondern über Rezeptoren in oder an der glatten Muskelzelle selbst (207).Die Magenentleerung selbst wird aber gehemmt. Die Pepsinsekretion des Magens wird gesteigert (51),aber die Proteinbiosynthese in der Magenschleimhaut wird durch Motilin herabgesetzt.

Glucagon,das drei Fraktionen unterscheiden läßt,wird bislang in seinen physiologischen Wirkungen nur unvollständig verstanden.Auf die Motilität des Magens und des Darmes dürfte es hemmend wirken (42,164).

Neueste,noch wenig untersuchte gastrointestinale Homone sind VIP (=vasoactive intestinal peptide) (186),GIP (= gastric inhibitory polypeptide) (27) sowie Bulbogastrone (234).VIP hemmt die durch Nahrungsaufnahme ausgelöste Gastrinausschüttung und verhindert die gastrinbedingte Säureproduktion.Nach Ansicht von Welbourn (234) hat VIP nur pathophysiologische Bedeutung.VIP verursacht Tonusverlust an Magenmuskel- und Colonstreifen der Ratte und läßt die Meerschweinchengallenblase erschlaffen (185,187). Am Dünndarm regt es die Sekretion an,erhöht den Gehalt der Mucosa an c-AMP und ruft Muskelkontraktionen hervor (146). Die Wirkungen von VIP und GIP auf menschliche Eingeweidemuskulatur sind unbekannt (166).

Bulbogastrone (5) ist eine in ihrem chemischen Aufbau unbekannte Wirksubstanz,für deren Extraktion noch keine Technik beschrieben ist (175).Erste Versuche machen eine Säuresekretions- und Magenmotorikhemmung wahrscheinlich.

Bombesin (61) ist ein Peptid aus 14 Aminosäuren,das sich aus der Haut bestimmter europäischer Amphibienarten (75) gewinnen läßt.Es verursacht eine Kontraktion der Gallenblase und eine Erschlaffung der Gallengänge (43).Wahrscheinlich werden diese Wirkungen durch Cholecystokinin vermittelt (61),das durch Bombesin freigesetzt wird (60). Bombesin soll die Pankreassekretion anregen und die Gastrinfreisetzung fördern (23).

Das Hypophysenhinterlappenhormon Vasopressin beeinflußt die Motorik des Verdauungstraktes.Allerdings ist die Art seiner Wirkung noch unklar.

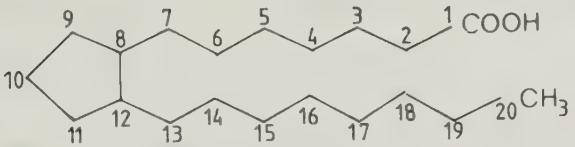
Somatostatin,Chymodenin,Enterooxyntin und „Pancreatic Polypeptide" sind weitere,die Funktionen des Verdauungstraktes auf unterschiedliche Weise beeinflussende Wirksubstanzen.

PROSTAGLANDINE

Prostaglandine sind fettähnliche Stoffe,die ubiquitär im Säugetierorganismus vorkommen (106) und in ihrer Wirkung stark speziesabhängig sind (110,116,210).Nachdem Kurzrock und Lieb 1930 von einer Substanz in menschlicher Samenflüssigkeit berichtet hatten,die auf glatte Uterusmuskulatur wirkte (137),gelang es Euler (62,63) und Goldblatt (79,78) erstmals und unabhängig voneinander, Prostaglandine aus menschlichen Samenblasen zu extrahieren. Bergström (20) glückte die Isolierung von Prostaglandin E in kristalliner Form und die Aufklärung der Struktur von Prostaglandin E_1 (21).Die Bezeichnung „Prostaglandin" rührt von der falschen Annahme her,Prostaglandine seien Sekretionsprodukte der Prostatadrüsen.

Chemische Beschreibung:

Prostaglandine sind Derivate der Prostansäure (71).



Prostansäure

Abb. 2

Sie bestehen aus hochaktiven,fettlöslichen Hydroxy-Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen,die durch eine kovalente Bindung zwischen C_8 - C_{12} einen Zyklopentanring bilden und eine haarnadelförmige Molekülstruktur besitzen (71). Ihr Molekulargewicht beträgt etwa 340 (105).Inzwischen sind mehr als 20 natürlich vorkommende,halbsynthetische und synthetische Prostaglandine bekannt.

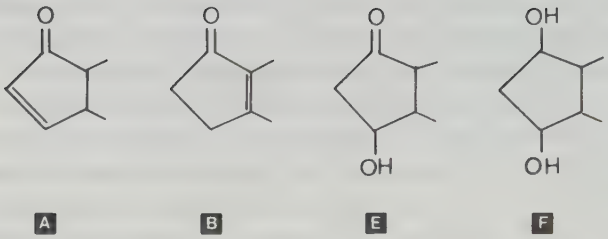


Abb. 3

Die Unterteilung erfolgt in Prostaglandin A,B,E und F, wobei die jeweiligen Großbuchstaben Auskunft über die Struktur des Zyklopentanringes geben.Arabische Zahlen besagen,wieviele Doppelbindungen in den aliphatischen Seitenketten vorhanden sind (71).Die Bezeichnung Alpha oder Beta erfaßt die Stellung der OH-Gruppe am 9.Kohlenstoffatom zur Ebene des Zyklopentanringes.

Synthese

Der erste Schritt bei der Biosynthese der Prostaglandine scheint die Aktivierung der Gewebsphospholipase A zu sein (136).Diese spaltet dann Phospholipide (71) und setzt unverzweigte,ungesättigte Fettsäuren,z.B.Arachidonsäure und Dihomo-Linolensäure,frei.Das Ausmaß der Prostaglandinsynthese hängt stark vom Angebot an diesen ungesättigten Fettsäuren ab.Durch Anlagerung von 2-C-Einheiten werden die Fettsäuren auf 20 Kohlenstoffeinheiten verlängert. Durch die Prostaglandin-Endoperoxydsynthetase kommt es zur Bildung der zyklischen Prostaglandin-Endoperoxyde PG G_2 und PG H_2,die infolge ihrer chemischen Unbeständigkeit rasch zu Prostaglandinen umgewandelt werden (157,189, 209).

Die Prostaglandinsynthese und -freisetzung unterliegt im Organismus zahlreichen mechanischen,nervösen und humoralen Einflüssen (193).Obwohl Prostaglandine ubiquitär vorhanden sind,findet sich die größte Prostaglandinsyntheserate im Verdauungstrakt (216).Der Zeitbedarf für die Prostaglandinsynthese liegt bei wenigen Sekunden.

Auf verschiedene Weise kann die Prostaglandinsynthese unterdrückt werden.

1. Das Fehlen von essentiellen Fettsäuren führt zu Prostaglandinmangel (170).
2. Die Hemmung der Endoperoxydsynthetase ist durch Aspirin und Indomethacin möglich (64,215).
3. Die Umwandlung der Endoperoxyde in Prostaglandin kann durch Phenylbutazon gehemmt werden (64).

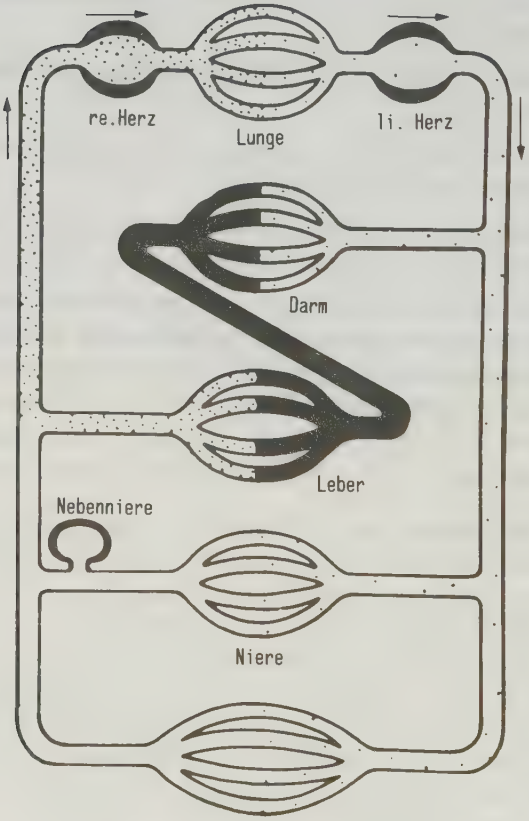
Die Wirkung von Prostaglandinen kann durch Substanzen wie 8-Ethoxycarbonyl-10,11-Dihydro-A-Prostaglandin (195), 5,8,11, 14-Eikosatetraynoidsäure (239),Dibenzoxazetine und 7-Oxa-13-Prosynoidsäure antagonisiert werden.

Prostaglandinabbau

Der Prostaglandinabbau erfolgt zunächst durch das Enzym 15-Hydroxy-Prostaglandin-Dehydrogenase (7,184). Dieses Enzym ist durch Lipid A hemmbar (155).Hohe Konzentrationen des Enzymes finden sich vor allem in der Lunge (65,168). Durch die Prostaglandin-Dehydrogenase wird das aktive Prostaglandin in die inaktive 15-Keto-Form umgewandelt (190), anschließend durch die Prostaglandin-Reduktase reduziert (6,138) und dann durch Oxidation zur 16-Carbon-Dicarboxylsäure gekürzt (71),die im Urin (83,84) und Faeces (74,89, 189) ausgeschieden wird.

Eine Sonderstellung im Prostaglandinabbau nimmt Prostaglandin A ein,das nicht durch die Dehydrogenase,sondern durch die Prostaglandin-Isomerase (98,111) abgebaut wird und deshalb ungehindert die Lunge zu passieren vermag (150). Dadurch besitzt das Prostaglandin A eine Halbwertszeit von etwa 10 Minuten zu etwa 1 Minute bei den anderen Prosta-

glandinen (127,223),was sich auch in einem deutlich höheren Blutplasmaspiegel bemerkbar macht (107,242).



Prostaglandinkonzentration im Kreislauf
(n. VANE)

Abb. 4

Prostaglandinvorkommen

Mit 200 µg/ml erreichen die Prostaglandine in menschlicher Samenflüssigkeit die höchste Konzentration im Organismus (79). Sie dürften dem Geißelschlag der Spermien dienen. Prostaglandine sind aber auch vor allem in der Schleimhaut des Verdauungstraktes und im Pankreas von Mensch und Tier zu finden (3,4,19,119,120). Sie können jedoch in fast allen Organen,eine Ausnahme bilden z.B. Erythrozyten,synthetisiert werden. Im gleichen Organ können allerdings bei verschiedenen Spezies unterschiedliche Prostaglandinarten vorherrschen (223).
Auf die unterschiedlichsten Reize hin können Prostaglandine von der Groß- und Kleinhirnrinde,vom Rückenmark,von Leber,Lunge,vom Magen-Darm-Trakt,vom Zwerchfell,von Milz,Nebenniere,Schilddrüse, Niere,Uterus,Harnblase,Fettgewebe,Haut,Herz und von Blutgefäßen in das venöse Blut abgegeben werden (71,223,197).
Prostaglandinsynthese kann aber auch Ausdruck maligner Geschehen sein und zu einem Anstieg peripherer Prostaglandinspiegel führen (107,117). So gehen Neural-crest-Tumoren (106),Karzinoide (107,117) und Schilddrüsentumoren (228) mit einer gesteigerten Prostaglandinsynthese einher. Patienten mit diesen Erkrankungen leiden häufig an schweren Durchfällen und abdominalen Spasmen.

Wirkungen der Prostaglandine

a) Atemwege
Prostaglandin $F_{2\alpha}$führt an Bronchial- und Trachealmuskulatur zu Kontraktionen,Prostaglandin E_1 relaxiert (208). Darin wurde eine Möglichkeit zur Regulierung des Tonus der glatten Muskulatur der Atemwege gesehen (159).

b) Uterus
Die Reaktionsbereitschaft des Uterus auf Prostaglandine ist stark hormonabhängig. Die glatte Muskulatur des

schwangeren Uterus wird durch Prostaglandine kontrahiert (33),worauf die Anwendung der Prostaglandine in der Geburtshilfe beruht (34,58,118).Im Frühstadium der Schwangerschaft wurden nach Prostaglandingabe Intrauterindrükke von über 200 mmHg beobachtet (34,118).

c)Herz

Prostaglandin E_2 senkt am Meerschweinchenherz den linksventrikulären Druck und den Sauerstoffverbrauch über Wechselwirkungen mit Katecholaminen,der coronare Gefäßwiderstand erfährt durch Prostaglandin E_2 eine Senkung, die von der Anwesenheit von Katecholaminen usw.abhängig ist (135,196).

Prostaglandine sollen durch Verbesserung des transmembranösen Calciumionenaustausches positiv inotrop wirken. Dem Prostaglandin E_1 wird positiv chronotrope Wirkung zugeschrieben,die durch Stimulierung der Adenylzyklase zustandekommen soll (123,128).

d)Renomedulläre Prostaglandine

Im Nierenmark lassen sich die Prostaglandine E_2,A_2 und $F_{2\alpha}$ isolieren.Die Nierenrinde ist frei von Prostaglandinen (152).

Prostaglandine sollen über renale Mechanismen blutdrucksenkend wirken,weshalb eine Verminderung der renalen Prostaglandinkonzentration als mögliche Ursache des essentiellen Hochdrucks diskutiert wird (139,140,152). Nach Fichman (66) kommt eine renale Prostaglandinüberproduktion als Ursache des Bartter-Syndroms in Frage.

e)Einflüsse von Prostaglandinen auf die Blutgerinnung

Die Thrombozytenaggregation läuft in zwei Phasen ab. Prostaglandin E_1 hemmt beide Phasen (200).Die Hemmung der Thromozytenaggregation durch Prostaglandin E_1 (57,59) geschieht über die Aktivierung von Thrombozyten-Adenylzyklase (188).Prostaglandin E_2,das von Thrombozyten in Gegenwart von Thrombin gebildet wird (201,205), hemmt die erste und stimuliert die zweite Phase.Es ist unabdingbar für eine normale Thrombozytenfunktion (44). Die durch Aspirin und Indomethacin verursachten Gerinnungsstörungen sind durch Hemmungen der Prostaglandin-

synthese erklärbar (4).
Prostaglandine stimulieren die Erythropoese.Als Mechanismen dieser Wirkung werden eine Umverteilung des renalen Blutflusses (195) oder eine direkte Einwirkung auf rote Blutzellen im Knochenmark (53,54) diskutiert.

f)Wirkungen auf glatte Gefäßmuskulatur

Aufgrund von Tierexperimenten sind viele Autoren der Ansicht,Prostaglandine wirkten am arteriellen Gefäßsystem antihypertensiv und protektiv gegenüber konstriktorischen Impulsen (152,204,210).
Nach Beobachtungen Joiners bewirken die Prostaglandine E_1 und $F_{2\alpha}$ jedoch an menschlichen Pulmonalarterien dosisabhängig Kontraktionen (110).
Die Prostaglandine E_1,E_2,$F_{2\alpha}$ führen an menschlichen Gefäßen zu Kontraktionen,die bei höheren Konzentrationen in peristaltikartige Dauerkontraktionen übergehen.Dabei sind an der A.lienalis prostaglandininduzierte Kontraktionen durch Stimulation von an diesem Gefäß überwiegenden Alpha-Rezeptoren weiter zu verstärken (193).

g)Die Rolle der Prostaglandine an der Eingeweidemuskulatur

Die genaue physiologische Rolle der Prostaglandine am Verdauungstrakt ist noch weitgehend unbekannt (95,97,233). Man nimmt aber allgemein an,daß Prostaglandine als lokale Mittler zwischen spezifischen Stimuli und zellulären Antworten fungieren (106).

Prostaglandine der Gruppen E und F bringen in vitro wie in vivo die Längsmuskulatur des Dünn- und Dickdarms zur Kontraktion (16,71,99,192,223).Neben einem Tonusanstieg bewirken die Prostaglandine E_1,E_2,$F_{2\alpha}$ rhythmische Kontraktionen der glatten Eingeweidemuskulatur (193).
Veröffentlichungen,nach denen Prostaglandin F menschliche Darmzirkulärmuskulatur kontrahieren soll (70,223),Prostaglandin E aber erschlaffen soll (16),stehen Unter-

suchungen gegenüber,in denenKontraktionen von Zirkulärmuskulatur nach Applikation der Prostaglandine E_1,E_2,$F_{2\alpha}$ nachgewiesen werden konnten (193).

Prostaglandine werden nach vagaler Reizung und bei Deformierung der Muskelzellen,wie etwa bei stärkerer Füllung und Dehnung des Darmes (8,38,213,222) freigesetzt und induzieren am Ort ihrer Freisetzung peristaltikähnliche Motilität,die durch Anregung adrenerger β-Rezeptoren aufgehoben werden kann.Die Gabe von Katecholaminen nach Blockierung der β-Rezeptoren führt zum umgekehrten Effekt,der seinerseits durch α-Rezeptoren blockierende Substanzen wieder aufhebbar ist (28).

Acetylcholin,das die Prostaglandinbildung beschleunigen soll (37),vermag die Kontraktionsamplitude maximal zu steigern,ohne jedoch den Grundrhythmus wesentlich zu beeinflussen (193).Damit wird wahrscheinlich,daß Prostaglandine wesentlich an der Automatie des Verdauungstraktes beteiligt sind,dessen Motilität durch die Transmitter des vegetativen Nervensystems moduliert wird (193).

Intravenöse Infusionen von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und Prostaglandin E_2 führen beim Menschen zu schweren Durchfällen und abdominalen Krämpfen (46,210).Auch die durch Endotoxin hervorgerufene Sekretionssteigerung der Darmmucosa ist prostaglandinbedingt (11),da sie durch Aspirin verhindert werden kann (104).

Die Magensäureproduktion des Menschen kann durch Prostaglandine vermindert werden (36).Dies geschieht entweder über eine Zunnahme der Schleimhautdurchblutung (238) oder durch Vermittlung von c-AMP (105).Durch Prostaglandininfusionen können Magengeschwüre verkleinert werden (171, 172).Möglicherweise ist Prostaglandinmangel an der Ulcusgenese beteiligt (223).
Prostaglandine werden auch im Ösophagus freigesetzt (174). Da Prostaglandin $F_{2\alpha}$ den Tonus des unteren Ösophagussphinkters erniedrigt,wird eine Kontrolle der Sphinkterfunktion durch Prostaglandine vermutet (223).

VORSTELLUNGEN ÜBER DIE ZELLULÄREN WIRKUNGSMECHANISMEN DER PROSTAGLANDINE

Energieträger in den Zellen ist das ATP,das hauptsächlich beim Abbau von Glukose entsteht.Glukose wird intrazellulär in Form von Glykogen gespeichert.Energetische Leistungen der Zelle,z.B.die Kontraktion der glatten Muskelzelle, haben daher eine Abspaltung von Glukosemolekülen aus Glykogen zur Voraussetzung.

Synthese und Abbau des Glykogens werden durch zwei verschiedene Enzyme katalysiert,durch die Glykogensynthetase bzw. diePhosphorylase.Die Glykogensynthetase wird durch Phosphorylierung inaktiviert,die Phosphorylase aktiviert.Die phosphorylierende Phosphorylase-Kinase unterliegt selbst wieder der Kontrolle durch die sogenannte Proteinkinase,die durch Übertragung von Phosphatresten,die von ATP zur Verfügung gestellt werden,sowohl die Glykogensynthese hemmt als auch den Glykogenabbau einleitet.Die Aktivierung der Proteinkinase geschieht über c-AMP (224),dessen Synthese aus ATP durch die Adenylzyklase katalysiert wird,die ihrerseits β-adrenerg stimuliert ist(154).Phosphorylierte Enzyme können durch Phosphatasen dephosphoryliert werden.

Murad berichtete von einem c-AMP-Antagonisten (153),der die durch c-AMP stimulierte Aktivierung der Phosphorylase hemmt.Wasner (230) beobachtete,daß dieser Antagonist nicht nur die Proteinkinase hemmt,sondern auch die Phosphoprotein-Phosphatase aktiviert.Es gibt zwei verschiedene Typen von Adenylzyklasen,die durch Glucagon bzw.Adrenalin stimulierbar sind (227).Die adrenalinspezifische Adenylzyklase wird nach Wasner (227,229) von dem c-AMP-Antagonisten indirekt über die Aktivierung eines membrangebundenen Enzyms,das die Adenylzyklase phosphoryliert,gehemmt.Da die Synthese des Antagonisten durch Indomethacin gehemmt werden kann (229),vermutet Schmidt (193) in ihm ein Prostaglandin enthaltendes Syntheseprodukt.In jüngster Zeit konnte Wasner den Antagonisten als

Prostaglandininositolphosphat identifizieren (228). Aufgrund der Ähnlichkeit der prostaglandininduzierten Kontraktionen mit solchen,die durch selektive Anregung von Alpha-Rezeptoren zustandekommen,postuliert Schmidt (193) für den c-AMP-Antagonisten eine alpha-adrenerge Stimulierbarkeit.

Prostaglandine induzieren am Darm einen peristaltischen Grundrhythmus (193).Peristaltische Kontraktionsschwankungen setzen aber einen Schwingkreis voraus,der die für die Kontraktion notwendigen energieliefernden Prozesse an - und abschaltet.Die Prostaglandine könnte man sich in einem Schwingkreismodell als second messenger vorstellen,die direkt oder über c-AMP die Aktivität des energieliefernden Proteinkinasesystems beeinflussen (193).

Die durch Untersuchungen an Leberzellen gefundene Eigenschaft des Antagonisten,das Proteinkinasesystem zu inaktivieren und damit die Energieversorgung der Zellen zu verschlechtern,kann allerdings bislang nicht mit dem nach Prostaglandinapplikation zu beobachtenden Anstieg von Muskeltonus und Kontraktionsfrequenz (193) in einen logischen Zusammenhang gebracht werden.

In Verbindung damit sind Veröffentlichungen interessant, die unterschiedliches Verhalten der Konzentrationen von c-AMP in verschiedenen Geweben nach Prostaglandinzusatz beschreiben.So soll Prostaglandin E im Fettgewebe zu einem Abfall der c-AMP-Konzentration führen (32),in Thrombzyten zu einem Anstieg (181).

Higgins (94) schreibt den Prostaglandinen einen andersartigen Wirkungsmechanismus zu.Seiner Meinung nach stimulieren Prostaglandine entweder die Phosphodiesterase oder die Adenylzyklase.

In Ratten wurde im Gastrointestinaltrakt auch eine gesteigerte Prostaglandinfreisetzung durch c-AMP beobachtet (198).

ENDOTOXIN

Seit bekannt ist,daß Endotoxin für die toxischen Erscheinungen beim septischen Schock verantwortlich ist (67), gilt der Erforschung seiner Struktur und seiner pathophysiologischen Wirkungen vermehrt wissenschaftliches Interesse.Wesentlich erleichtert wurden derartige Untersuchungen durch empfindliche Nachweismethoden für Endotoxin (141, 212),mit deren Hilfe heute die Erfassung von Konzentrationen im Picogrammbereich möglich ist.
Endotoxin wirkt pyrogen.Nach anfänglichem Blutdruckanstieg kann es zu Kreislaufversagen führen.Durch Aktivierung des Retikuloendothelialen Systems erhöht es unspezifisch die körperliche Widerstandsfähigkeit.Endotoxin kann Tumornekrosen auslösen,eine Swartzmann-Reaktion herbeiführen und Interferon freisetzen.Eine Endotoxininjektion schützt vor den Folgen einer weiteren Verabreichung nach vierundzwanzig Stunden.Weiterhin sensibilisiert Endotoxin für Streß und hemmt Enzyminduktionen,es führt zu einer durch Cortisonderivate aufhebbaren Hemmung der Aktivität der Leberenzyme Tryptophanoxygenase und Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase (PEPCK) (22) und stimuliert Sekretionsvorgänge im Jejunum (167).
Nakano und Prancan (155) konnten zeigen,daß Endotoxin die Fähigkeit von Lungen und Nieren,Prostaglandine zu metabolisieren,durch Senkung der Prostaglandindehydrogenaseaktivität herabsetzt.Dem entsprechen Beobachtungen,nach denen Endotoxin zu einem Aktivitätsanstieg prostaglandinähnlicher Substanzen führen soll (40,92,93).Wahrscheinlich sind viele der Endotoxinwirkungen durch Prostaglandine vermittelt. Denn nach der Blockade der Prostaglandinsynthese durch Indomethacin oder Aspirin sind zahlreiche Endotoxinreaktionen deutlich vermindert oder aufgehoben (39,104,203).

Die Lipopolysaccharide gram-negativer Bakterien sind Bestandteile der äußeren Zellwand (145).Sie stellen das Körperantigen des Bakteriums dar und werden Endotoxin genannt. Man kann einen hydrophilen Polysaccharid- und

einen Lipidanteil unterscheiden (143,144,236).Der Lipidanteil,genannt Lipid A,besteht aus langkettigen Fettsäuren,Phosphorsäure und Glukosamin (179).Die Polysaccharidstrukturen besitzen einen inneren Kern,der wahrscheinlich in allen Darmbakterien ähnlich ist,und Ketten,die gruppen- oder speziesspezifische Antigendeterminanten tragen (156, 161,235).Als Zuckermoleküle sind im Polysaccharidanteil L-glycero-D-mannoheptose,Glukose,Galaktose,Mannose,Rhamnose und Abequose (3,6-dideoxy-D-Galaktose) nachgewiesen (122,161). Von Heath (91) und Ghalambor wurde 2-keto-3-deoxyoctonat (KDO) identifiziert,das in glycosidischer Bindung am nichtreduzierenden Ende von Polysaccharidketten vorliegt.Zusätzlich werden jedoch etwa 25 % des Gesamt-KDO-Gehaltes in gereinigten,lipidfreien Polysaccharidfraktionen am reduzierenden Ende von Glukose-Heptose-Phosphat-Ketten gefunden.Wahrscheinlich enthalten alle Polysaccharidketten am reduzierenden Ende KDO,das an der Verknüpfung der Polysaccharide mit dem Lipidanteil beteiligt sein dürfte (160).

METHODIK

Zu den Versuchen wurde frische glatte Muskulatur vom menschliden Dünndarm (für Ruhedehnungskurve) und Colon (Taenien) verwendet. Unmittelbar nach operativer Entnahme erfolgte die Präparation geeigneter Muskulatur aus gesunden Darmabschnitten, die mindestens 15 cm Abstand zum Rand maligner Tumoren aufwiesen. Dabei wurden nach Entfernung von anhaftendem Fett und Bindegewebe sowie der Schleimhaut etwa 3 mm breite und 3 cm lange Muskelstreifen geschnitten,wobei am Colon die Schnittführung durch den Verlauf der Taenien bestimmt war,am Dünndarm aber ein Schnittwinkel von 45 - 60 Grad zur gedachten Längsachse des Darmes eingehalten wurde.

Dieser Winkel wurde deshalb gewählt,weil so die größte Spannungsentwicklung erzielt werden konnte und überdies eine derartige Schnittführung am besten mit dem Verlauf der am Dünndarm überwiegenden Ringmuskulatur übereinstimmen dürfte. In einer mit Carbogen (Mischgas aus 95 % O_2 und 5 % CO_2) durchperlten Tyrodelösung mit konstanter Temperatur von 37 Grad C und stabilem pH-Wert von 7,3 wurde ein Muskelstreifen mittels zweier Haken aufgespannt. Die isometrisch entwickelten Spannungsänderungen wurden über Dehnungsmeßstreifen aufgenommen, verstärkt und von einem Vier-Kanal-Linienschreiber (Firma Linseis) registriert. Unabhängige Versuche mit vier Präparaten waren gleichzeitig möglich.

Zusammensetzung der Tyrodelösung:
NaCl 132,2 mM,KCl 4,8 mM,$CaCl_2$ 2,5 mM; $MgCl_2$ 0,5 mM;
$NaHCO_3$ 11,9 mM; NaH_2PO_4 0,36 mM; Glucose 5,0 mM.

Die Konzentrationen von Natrium,Kalium und Calcium in der Badflüssigkeit wurden regelmäßig flammenphotometrisch, der pH-Wert wurde mit einer Glaselektrode fortlaufend überwacht.

Zur Erstellung von Ruhedehnungskurven und Arbeitsdiagrammen erfolgte,ausgehend von der Länge L_o (Vorspannung 10 dyn/mm^2), eine Zunahme der Präparatdehnung um jeweils max. 3 mm. Die eingestellte Präparatlänge konnte direkt von der Versuchsanlage mit einer Genauig-

keit von ± 0,1 mm abgelesen werden.

Sämtliche aufgetretenen Spannungsänderungen wurden auf den Präparatquerschnitt bezogen.Er errechnet sich aus dem Feuchtgewicht,dividiert durch die Werte der eingestellten Präparatlänge und des spezifischen Gewichts, das mit dem Näherungswert von 1 mg/mm^3 in die Rechnung einging.

Der Bezug auf den Querschnitt erlaubt einen Vergleich der einzelnen Versuchsergebnisse untereinander.

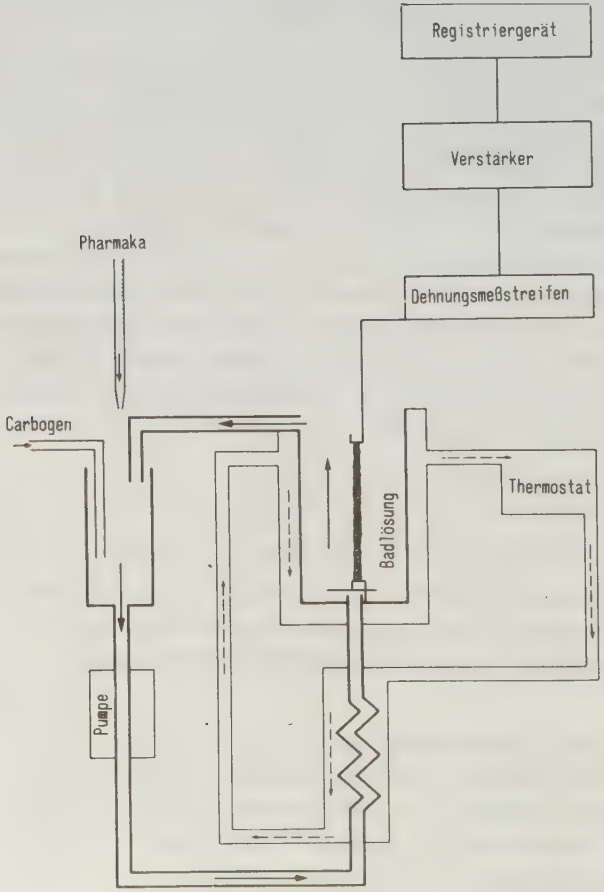


Abb. 5

Die Ruhedehnungskurven aller Präparate lassen sich beschreiben durch die Formel

$$T = a \cdot e^{b \cdot L / L_o} + c \quad .$$

Dabei ist T = Spannung bezogen auf den aktuellen Querschnitt (dyn/mm^2),

L = aktuelle Muskellänge in mm,

L_o = Muskellänge in mm zu Versuchsbeginn bei niedrigster Ruhespannung ($< 10\ dyn/mm^2$)

Die Rechnung erfolgte nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate (Korrelationskoeffizient in jedem Fall $\geq 0{,}75$). Sämtliche anderen Werte: $\bar{x} \pm s\bar{x}$.

Im Bereich der Arbeitsmaxima sind die ausgeprägtesten Motilitätsänderungen zu finden. Da auch die Kontraktionskraft der Colonlängsmuskulatur bei der Dehnung auf über 220 % der Ruhelänge nicht weiter zunimmt (194), wurde für pharmakologische Untersuchungen an Dickdarmtaenien eine Vordehnung auf 220 % der Ruhelänge L_o gewählt, wo auch ihr Arbeitsmaximum liegt.

Nach Stabilisierung des Muskeltonus erfolgte die Zugabe der Pharmaka entsprechend den Fragestellungen.

Mit kumulativ ansteigenden Konzentrationen von der Wirkungsschwelle bis zu maximal wirksamen Konzentrationen wurden die Dosiswirkungskurven ermittelt.

Um die absoluten Reaktionen der verschiedenen Streifen aus glatter Muskulatur auf die jeweiligen Effektoren vergleichen zu können, wurden sie in Relation gesetzt zur Kontraktion infolge Depolarisation mit kaliumreicher Lösung (135 mval KCl - äquimolarer Austausch des Natrium gegen Kalium).

Im Falle rhythmischer Spontankontraktionen wurden die Spannungsmaxima und -minima gemittelt.

Alle Dosiswirkungskurven wurden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate mit einem Digitalrechner approximiert, ausgehend von folgender Gleichung:

$$y = a \cdot e^{b \cdot x} + c$$

(y = Wirkung; x = Dosis)

Hierbei wurden alle Spannungsänderungen auf das Wirkungsmaximum (kontrahierende Substanzen) bzw. auf das Wirkungsminimum (dilatierende Substanzen) bezogen.

Für die Rechnung sind alle Konzentrationen berücksichtigt. Die Zahl (n) der jeweils untersuchten Gewebstreifen ist in den einzelnen Kapiteln gesondert aufgeführt.

Die verwendeten Pharmaka gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor.

Pharmakon	Konzentration in µg/ml
Prostaglandine E_1,E_2,F_2	1×10^{-5} - 50
Prostaglandin A_1	1×10^{-3} - 2
Adrenalin	1×10^{-2} - 50
Noradrenalin	1×10^{-2} - 50
Acetylcholin bzw. Carbachol	1×10^{-2} - 50
Phentolamin	1×10^{-3} - 1
Propranolol	1 - 5
Indomethacin	1×10^{-2} - 200
Theophyllin	1×10^{-3} - 5
Glucagon	1
Insulin	1
Prostaglandin-Inositol-Phosphat (c-AMP-Antagonist)	1,4 - 120
CCK - Pankreozymin	1×10^{-3} - 2
Endotoxin	1×10^{-2} - 10
Pentagastrin	1×10^{-3} - 2
Meno-butyryl-c-AMP	1 - 100

Die verwendeten Prostaglandine stellte J. E. Pike,Upjohn Company, Kalamazoo,USA, zur Verfügung.

Das Endotoxin stammte von C. Galanos,Freiburg im Breisgau.

H. K. Wasner synthetisierte den c-AMP-Antagonisten und stellte Mono- und Dibutyryl-c-AMP zur Verfügung. Wasner arbeitet am Physiolog.-chem. Institut der Universität Würzburg.

Vorteile der Methodik

1. Durch die Verwendung glatter menschlicher Muskulatur erhalten die Versuchsergebnisse eine hohe Aussagekraft.
2. Eine Beeinflussung der Untersuchungen durch physiologische Reaktionen des Gesamtorganismus wird vermieden.
3. Der störende Einfluß der am Darmtrakt gleichzeitig einwirkenden Faktoren (humorale und nervale)wird umgangen.
4. Unter physiologischen Bedingungen werden die auf die Eingeweidemuskulatur wirkenden gastrointestinalen Hormone innerhalb des Gewebes abgegeben und erreichen die glatte Muskulatur gewöhnlich nicht über den Blutstrom. Die Diffusion der Pharmaka in das isolierte Gewebe simuliert deshalb die In-vivo-Bedingungen besser als eine intravaskuläre Applikation (14).
5. Prostaglandinreaktionen sind in vivo und in vitro gewöhnlich übereinstimmend (223).In vitro können jedoch die infolge des weiten Wirkungsspektrums der Prostaglandine in vivo zahlreich auftretenden Nebenwirkungen vermieden werden.

Nachteile der Methodik

1. In-vitro-Versuche können Motilitätsänderungen aufgrund physiologisch sich ändernder Beanspruchung des Darmes (Dehnung) nicht erfassen.
2. Wegen der Beeinflußbarkeit der Darmmotilität durch eine Vielzahl von Faktoren kann die Bedeutung der Einzelfaktoren für Darmbewegungen durch In-vitro-Versuche allein nicht hinreichend erfaßt werden.
3. Die direkte Untersuchung des isolierten Muskelpräparates berücksichtigt anatomische Funktionseinheiten nicht.

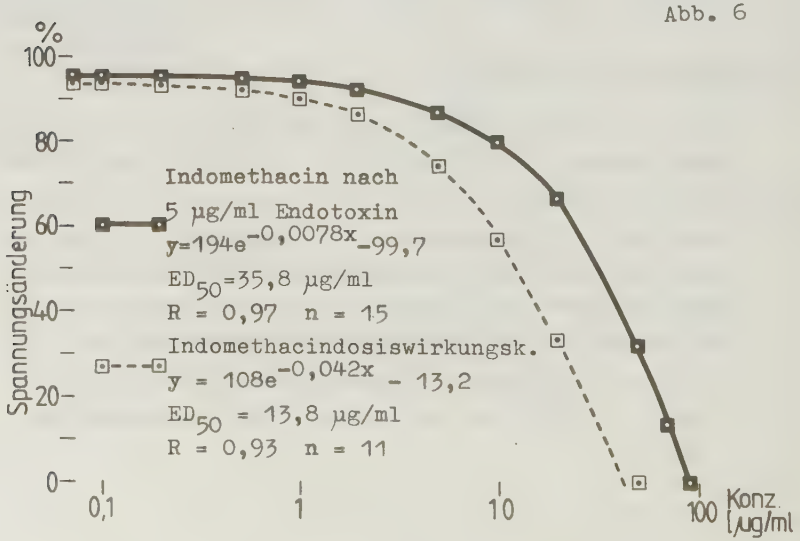
EIGENE ERGEBNISSE

a) Pharmakologische Untersuchungen

Mit kumulativ ansteigenden Konzentrationen (10^{-2} - 200 µg/ml) wurde die Dosiswirkungskurve von Indomethacin ermittelt. Dabei erfolgte die Zugabe der logarithmisch ansteigenden Dosen jeweils im Abstand von 15 Minuten. Ein Abfall der Spannung macht sich ab einer Indomethacinkonzentration von etwa 8 x 10^{-1} µg/ml bemerkbar. Die Konzentration,bei der die Spannung auf die Hälfte abfällt,beträgt 13,8 µg/ml. Eine Indomethacinkonzentration von 200 µg/ml bewirkt einen völligen Tonusverlust der Muskulatur.

Auf gleiche Weise wurde eine Dosiswirkungskurve von Indomethacin (10^{-2} - 90 µg/ml) gewonnen,nachdem der Badflüssigkeit 5 µg/ml Endotoxin zugesetzt worden war. Zwischen der Zugabe von Endotoxin und dem Beginn der Indomethacinapplikation lag jeweils eine Zeitspanne von 30 Minuten. Die Indomethacindosen wurden wiederum im 15-Minuten-Abstand zugesetzt. Die ED_{50} beträgt 35,8 µg/ml.

Abb. 6



Enthält die Badflüssigkeit 10 µg/ml Endotoxin,das 30 Minuten vor der ersten Carbacholdosis zugesetzt wurde,findet man Dosiswirkungskurven mit Halbwirkungskonzentrationen von 0,145 µg/ml. Der Dosisbereich erstreckt sich von 10^{-3} µg/ml-0,2 µg/ml. Endotoxin allein führte zu einer geringen Vergrößerung der Amplituden peristaltischer Konzentrationen.

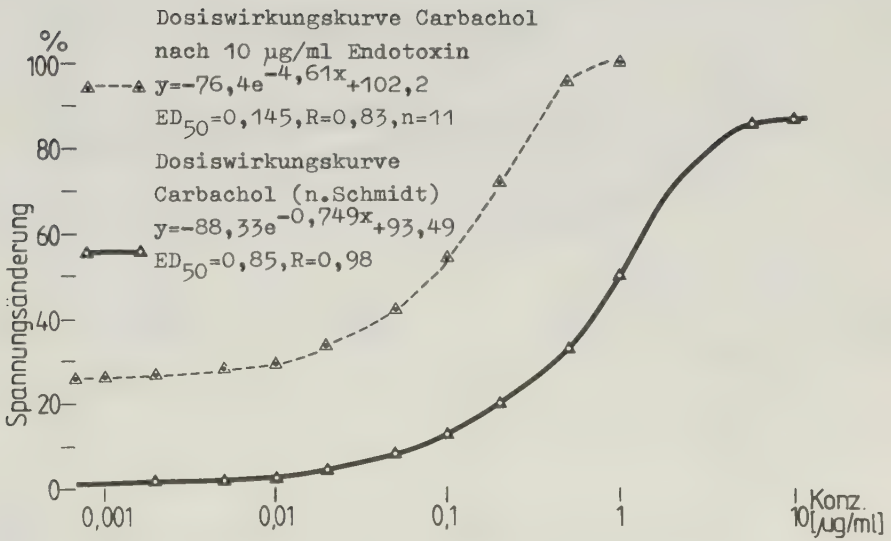


Abb. 7

Adrenalin führt an glatter Eingeweidemuskulatur konzentrationsabhängig (10^{-3} - 2 µg/ml) zu einem Spannungsabfall.

Beim spontanaktiven Darm lassen sich Dosiswirkungskurven gewinnen, deren ED_{50} bei einer Adrenalinkonzentration von 0,50 µg/ml liegt.

Der Spannungsabfall beginnt bei einer Konzentration von etwa 0,01 µg/ml.

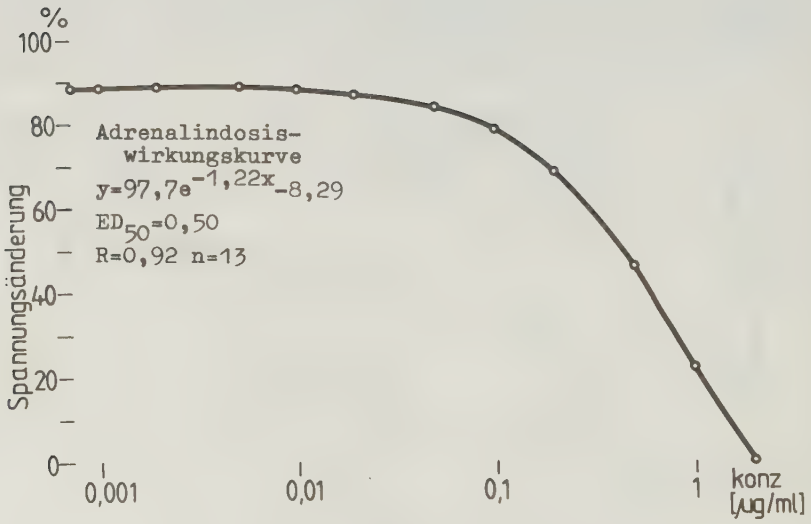


Abb. 8

Dosiswirkungskurven von Carbachol (10^{-3} - 1 µg/ml) besitzen bei einer Glucagonkonzentration von 1 µg/ml in der Badflüssigkeit ihre halbmaximale Wirkungskonzentration bei 0,073 µg/ml,

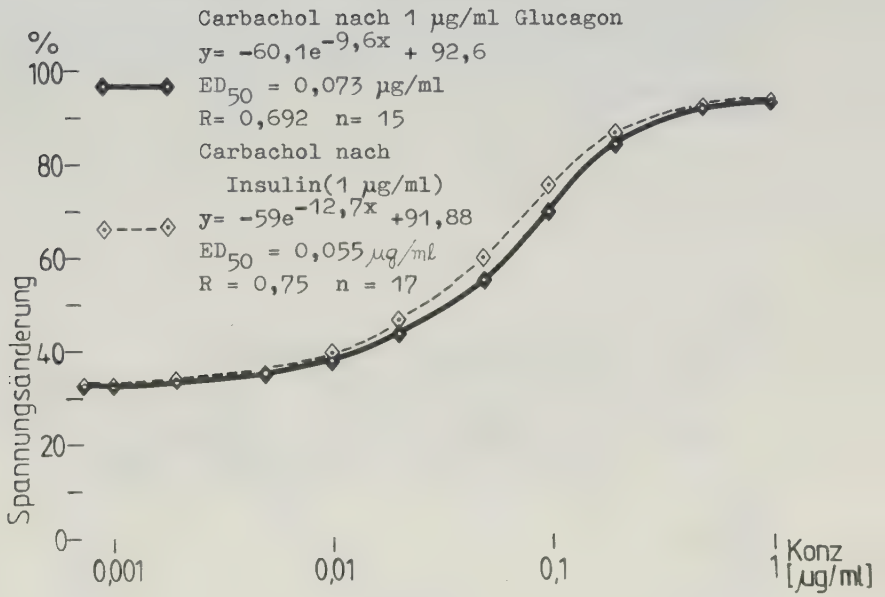


Abb. 9

bei Präinkubation mit Insulin in einer Konzentration von 1 µg/ml liegt die ED_{50} der Carbachol-Dosiswirkungskurve bei 0,055 µg/ml. (Dosisbereich: 10^{-3} - 2 µg/ml)

Pentagastrin (Dosisbereich 10^{-3} - 1 µg/ml) löst am isolierten Darmmuskelpräparat peristaltikartige Kontraktionen aus, wie sie auch durch Prostaglandine hervorgerufen werden können.

Die Wirkungen der logarithmisch ansteigenden Einzeldosen zeigen sich jeweils mit einer Latenz von 6 - 10 Minuten.

Die ED_{50} liegt für Pentagastrin bei 0,035 µg/ml.

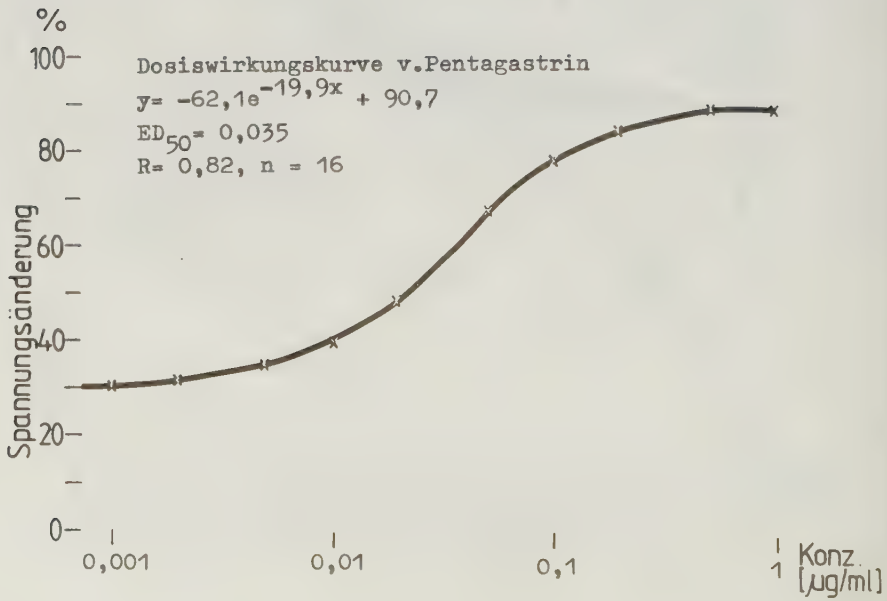


Abb. 10

Untersucht man die Wirkung von Pentagastrin auf die Kontraktion glatter Muskulatur in einer Badflüssigkeit,die Indomethacin in einer Konzentration von 10 µg/ml enthält, das 30 Minuten vor Gastrinzusatz in die Tyrodeflüssigkeit gegeben worden ist,so ist keinerlei Spannungsanstieg der Muskelstreifen zu beobachten.

Auf Carbachol (1 µg/ml) hin kommt es in den Muskelstreifen aber zu einem raschen und ausgeprägten Spannungsgewinn, dessen Höhe dem durch Carbachol zu erzielenden Spannungsanstieg vor dem Indomethacin- und Pentagastrinzusatz entspricht.

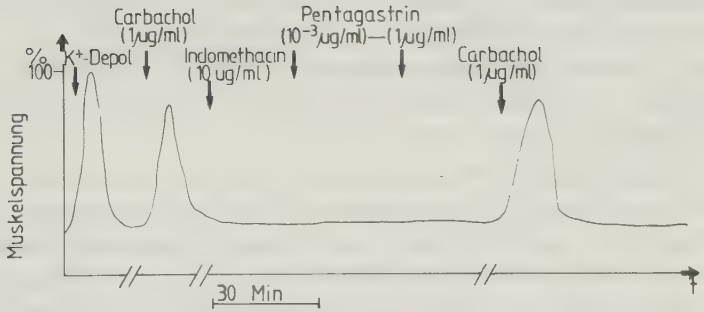


Abb. 11

Durch Cholecystokinin können nur schwache peristaltische Kontraktionen hervorgerufen werden.Die Amplituden bereits bestehender peristaltikartiger Kontraktionen werden nur gering vergrößert.Mit Konzentrationen von 2 µg/ml Cholecystokinin können Kontraktionen induziert werden, die nur etwa 5 % des durch Kalium-Depolarisation zu erzielenden Spannungsniveaus erreichen.

Prostaglandin A_1 führt bis zu Konzentrationen von 2 µg/ml nur zu einem geringen Spannungsgewinn und zu unbedeutenden Steigerungen der Kontraktionsamplituden spontanaktiver Muskelstreifen.

Bei einigen spontanaktiven Muskelstreifen konnte ein Tonusanstieg nach Propranololgabe (5 µg/ml) beobachtet werden,ohne daß der die Muskulatur umspülenden Tyrodelösung ein zweites Pharmakon zugegeben worden war.

Gibt man 20 Minuten nach Propranololzusatz logarithmisch ansteigende Dosen von Adrenalin, gewinnen die Muskelstreifen stetig an Spannung.Ab einer Konzentration von 0,2 µg/ml kommt es aber zu einem Tonusrückgang.Bei weiterer Dosiserhöhung erschlaffen die Darmmuskelpräparate.
Bei erneutem Propranololzusatz (5 µg/ml) entwickelt sich wieder ein Spannungsanstieg,der durch Adrenalin weiter fortgesetzt werden kann.

In einem anderen Versuch wurden die Beta-Rezeptoren zu Versuchsbeginn mit Propranolol (1 µg/ml) blockiert. Kumulativ gegebene Dosen des Phosphodiesterase-Hemmers Theophyllin von 1×10^{-3} µg/ml bis 5 µg/ml sind nicht in der Lage,Tonusveränderungen der glatten Muskulatur herbeizuführen.

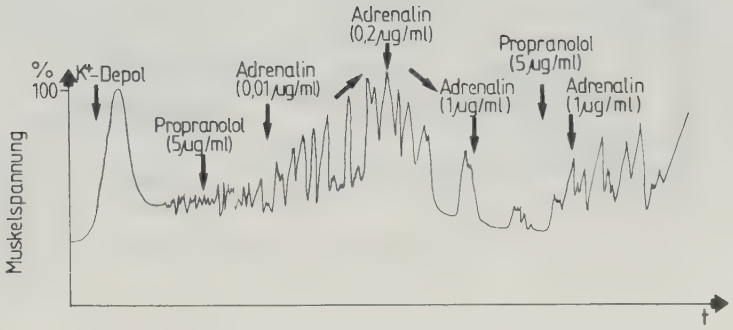


Abb. 12

Der Antagonist des c-AMP,ein Prostaglandininositolphosphat (228),führte an einem mit Indomethacin vorbehandelten Muskelstreifen in einer Konzentration von 20 µg/ml nur zu einer geringen Kontraktionszunahme und induzierte leichte peristaltische Spontanaktivität.
Bei anschließender Zugabe von Prostaglandin E_2 (1 µg/ml) kam es zu einem raschen,kräftigen Spannungsanstieg und zu rhythmischer Spontanaktivität.

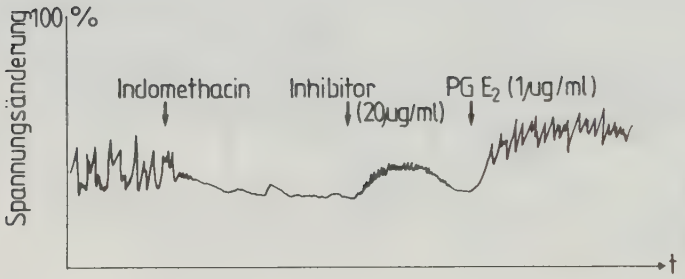


Abb. 13

An einem Muskelpräparat,an dem die Prostaglandinsynthese nicht gehemmt worden war,zeigte sich nach wiederholtem Zusatz des Antagonisten (9 x 14 µg/ml) ein treppenförmiger Anstieg der Muskelspannung.Nach neun Einzeldosen war ein Plateau erreicht,von dem aus mit dem Antagonisten keine weitere Spannungserhöhung zu erzielen war. Prostaglandin E_2,gegeben in dieser Plateauphase, (1 µg/ml,10 µg/ml) führte zu raschem Tonusverlust. Auch nach Erneuerung des Tyrodemediums erfolgte auf Prostaglandin E_2 (1 µg/ml) ein Spannungsabfall.Erst nach einer Kalium-Depolarisation erhöhte sich der Muskeltonus

im Anschluß an die Applikation von 1 µg/ml Prostaglandin E_2.

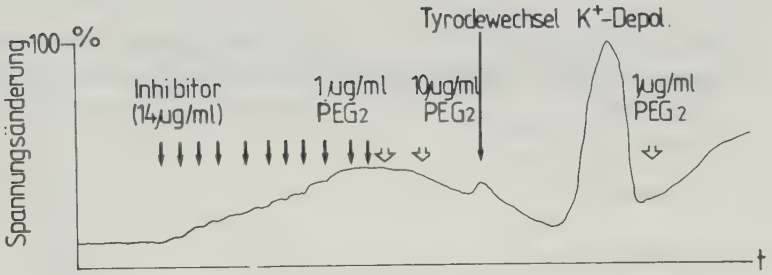


Abb. 14

Dibutyryl-c-AMP (1 -100 µg/ml) bewirkt weder am spontanaktiven noch am inaktiven Präparat glatter Muskulatur eine Spannungsänderung.
Diese Aussage beruht auf Untersuchungen an je zwei verschiedenen Muskelstreifen.

Monobutyryl-c-AMP erhöhte die Spannung an einem nicht spontanaktiven Präparat nach logarithmischer Dosiserhöhung (2 - 200 µg/ml) bei einer Konzentration von 2 µg/ml auf 28 % des Kalium-Depolarisationswertes.

Bei weiterer Dosissteigerung kam es zu keinem zusätzlichem Tonusanstieg.An einem spontanaktiven Präparat konnte bei

einer nach logarithmischer Dosissteigerung erreichten Konzentration von 20 µg/ml eine Tonuserhöhung beobachtet werden,die etwa 20 % der Kalium-Depolarisation betrug und bei höherer Dosis nicht weiter zunahm.

b)Untersuchungen zum mechanischen Verhalten von Dünndarmmuskulatur

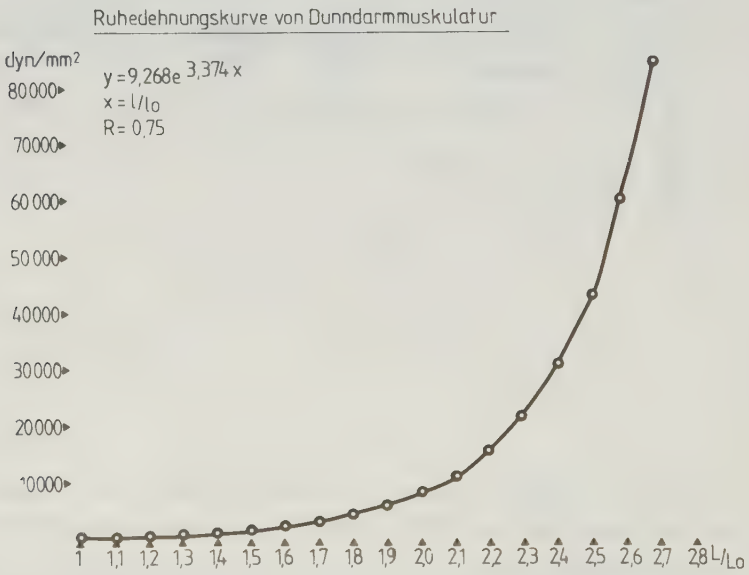


Abb. 15

Die Ruhedehnungskurve in Abbildung 15 zeigt das Verhalten der Muskelspannung von Dünndarmmuskulatur bei zunehmender Dehnung.Von L_o ausgehend nimmt die Spannung bis zu einer Dehnung auf 160 % nur gering zu.Bei Dehnungen über 210 %

kommt es dann zu rapiden Spannungszuwächsen. Generell verdoppelt sich die Spannung in den Dünndarmpräparaten, wenn die Muskelstreifen um 20,54 % gedehnt werden.
Mathematisch kann die Ruhedehnungskurve der Dünndarmmuskulatur durch folgende Formel beschrieben werden:

$$U = 0{,}26821 \cdot e^{3{,}37402\ x}$$

$$R = 0{,}75$$

(U = Spannung; $x = L/L_o$.)

Durch Mittelwertbildung wurde die Kurve der bei den jeweiligen Ausgangslängen durch Kalium-Depolarisation hervorrufbaren Kontraktionen ermittelt.

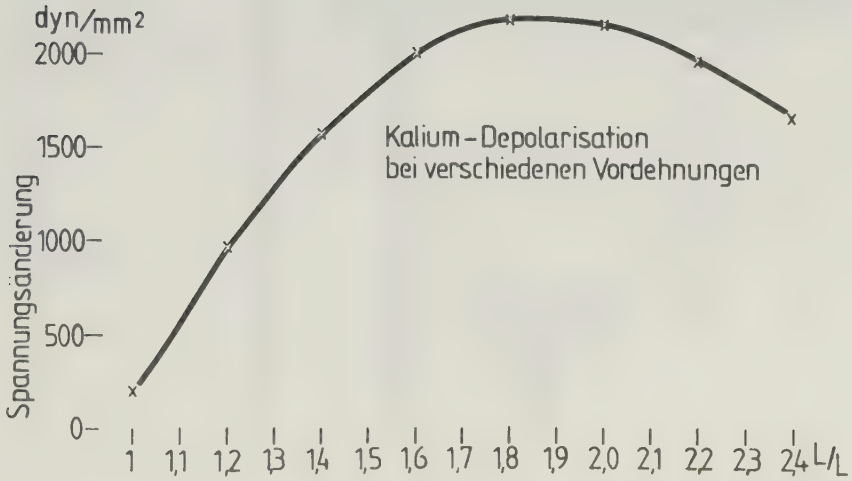


Abb. 16

Wie aus der Abbildung 16 ablesbar ist, liegt das Arbeitsmaximum der Dünndarmuskulatur bei einer Länge, die 190 % von L_o entspricht. Die maximale Kontraktionskraft bezogen auf eine Querschnittseinheit beträgt etwa 7800 dyn/mm^2.

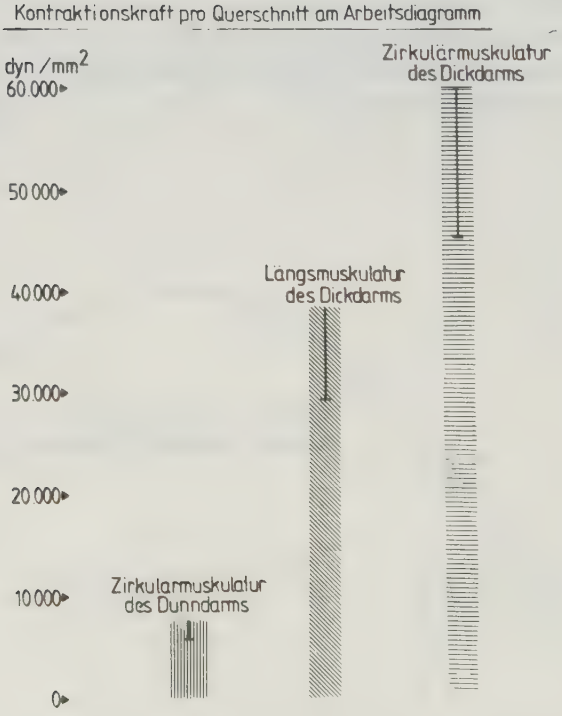


Abb. 17

Der Punkt der absoluten Muskelkraft konnte im Versuch nicht erreicht werden,da die glatte Muskulatur des Dünndarms bei Spannungen zwischen 30000 und 40000 dyn/mm^2 zerieß.Bei Dehnung auf über 220 % traten vereinzelt Gefügedilatationen und innergewebliche Zerreißungen auf, die zu einem plötzlichen Spannungsabfall führten.Kein Präparat konnte ohne solche Zerstörungen über 250 % gedehnt werden.

Ebenfalls durch Mittelwertbildung wurde die Kurve der durch Adrenalin erzeugbaren Muskelerschlaffung gewonnen.

Adrenalin hat seine maximale Wirkung bei etwa 180 %.

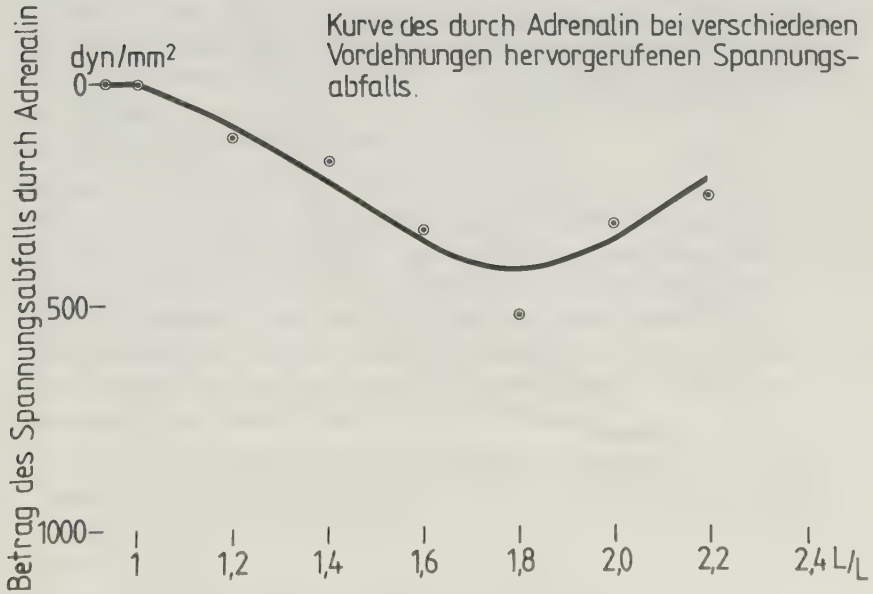


Abb. 18

Ruhedehnungskurve der Dünndarmzirkulärmuskulatur mit Arbeitsdiagramm und Adrenalinerschlaffung.

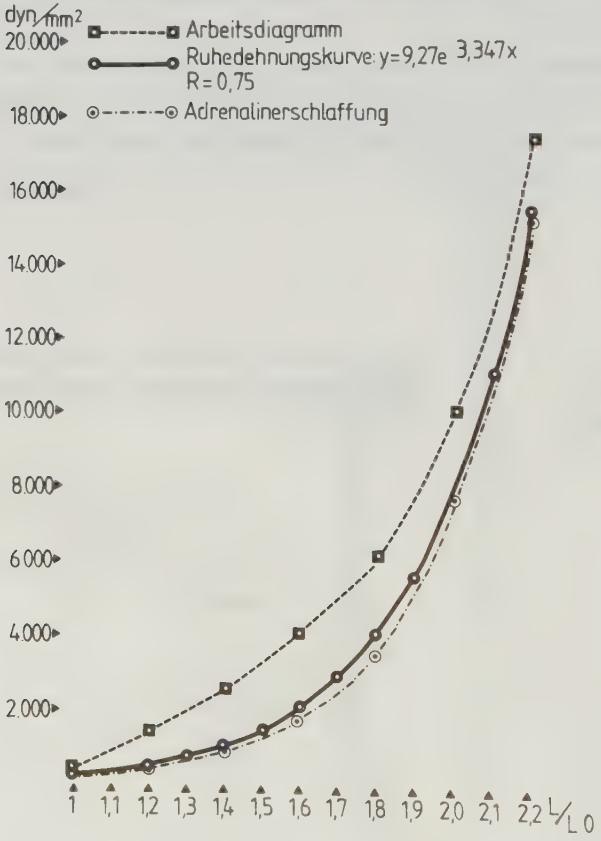


Abb. 19

DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Von zahlreichen Autoren wurden Wirkungen von Prostaglandinen auf glatte Eingeweidemuskulatur beobachtet (16,71, 99,192,222,223).Nach Schmidt (193) nimmt bei kumulativer Gabe von Prostaglandin E_1,E_2 und $F_{2\alpha}$ die Kontraktionsamplitude der rhythmischen Darmbewegungen zu,oder es treten peristaltikähnliche Kontraktionen am vorher nicht spontanaktiven Darm auf.Gleichzeitig steigt die Grundspannung stufenweise.

Das Ausmaß der Prostaglandinabhängigkeit der Darmmotilität läßt sich am besten ermessen,wenn es gelingt,die Prostaglandinaktivität zu unterdrücken.Dies kann auf verschiedene Weise geschehen.Bislang wurden der Prostaglandinantagonist HR 546,der die Darmperistaltik aufhebt (193),und Indomethacin neben anderen Wirksubstanzen verwendet.Indomethacin hemmt die Endoperoxydsynthetase (64,215) und damit die Prostaglandinsynthese.Wasner (228) berichtet von einem Erlöschen der rhythmischen Spontanbewegungen des Kaninchendarmes nach Blockade der Prostaglandinsynthese mit hohen Dosen von Indomethacin.

Eigene Versuche zeigen,daß Indomethacin auch am menschlichen Darm zum Verschwinden jeglicher Kontraktion führt. Durch die Berechnung der Indomethacin-Dosiswirkungskurve sind quantitative Aussagen über die Indomethacinwirkung möglich geworden.Faßt man die heutigen Kenntnisse über die Prostaglandinwirkung am Darm zusammen,so ergibt sich, daß Prostaglandine den peristaltischen Rhythmus der Darmkontraktionen unterhalten (193).

1. Durch den Prostaglandinsynthesehemmer Indomethacin lassen sich rhythmische Darmbewegungen beseitigen.Außerdem kommt es zu einem Absinken des Grundtonus der glatten Muskulatur.

2. Durch Prostaglandine können an Muskelstreifen mit oder ohne phasische Aktivität peristaltische Kontraktionen erzeugt werden.

3. Prostaglandine werden in der menschlichen Darmwand synthetisiert und freigesetzt.

4. Die Prostaglandinwirkungen am Darm lassen sich dosisabhängig durch die Überträgersubstanzen des vegetativen Nervensystems beeinflussen, ohne daß allerdings adrenerg und cholinerg blockierende Substanzen die Darmperistaltik aufheben könnten.

5. Die Erhöhung des Prostaglandinspiegels im Blut hat heftige Durchfälle und Darmspasmen zur Folge.

Über die biochemischen Reaktionsweisen der Prostaglandine wußte man bislang sehr wenig. Wasner (229) vermutet, daß Prostaglandine intrazellulär über eine Beeinflussung der Aktivität des Proteinkinasesystems wirken könnten, das einer Steuerung durch den c-AMP-Antagonisten unterliegt. Inzwischen wurde die Struktur des Antagonisten aufgeklärt. Es handelt sich um ein Prostaglandininositolphosphat (228). Wenn aber Prostaglandin Bestandteil des Antagonisten ist, ist dessen Syntheserate auch abhängig von der intrazellulären Prostaglandinkonzentration.

In eigenen Versuchen konnte mit dem Antagonisten ein starker treppenförmiger Spannungsanstieg erzeugt werden, der nach dem Erreichen einer Plateauphase auch durch Prostaglandin nicht weiter fortgesetzt werden konnte, sondern im Gegenteil in einen Spannungsabfall überging. Offensichtlich waren alle vom Antagonisten abhängige Kontraktionsmechanismen in der Zelle durch den zugesetzten Antagonisten maximal aktiviert, so daß eine zusätzliche Antagonistensynthese infolge Prostaglandinzusatz zu keinem weiteren Spannungsanstieg führen konnte. Für den dann beobachteten Spannungsabfall könnten eine Erschöpfung intrazellulärer Energiereserven oder zelluläre Hemmechanismen, wie veränderte intrazelluläre Ionenkonzentrationen, verantwortlich sein.

Es wäre von großer Bedeutung, könnte man die Wirkung von c-AMP direkt beobachten. Leider ist c-AMP aber nicht imstande, Zellmembranen zu passieren. Da im Gegensatz zu c-AMP Mono- und Dibutyryl-c-AMP membrangängig sind und außerdem intra-

zellulär enzymatisch zerlegt werden,wodurch c-AMP entstehen soll,wuren in eigenen Versuchen die beiden genannten Substanzen untersucht. Monobutyryl-c-AMP erbrachte eine geringe Zunahme an Tonus und Spontanaktivität. Auf c-AMP wäre allerdings eher eine Spannungsabnahme zu erwarten. Möglicherweise erfolgt die Spaltung des Monobutyryl-c-AMP nicht wie vermutet.

Endotoxin hemmt den Prostaglandinabbau (155). Entsprechend führte Endotoxin in eigenen Versuchen zu einer Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve von Indomethacin. Da der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen immer gleich groß war,kann die Rechtsverschiebung nur dadurch erklärt werden,daß durch die Verzögerung des Prostaglandinabbaues mit Endotoxin jeweils höhere Indomethacindosen nötig waren,um vergleichbar niedrige intrazelluläre Prostaglandinkonzentrationen zu erreichen.

Auch die Dosiswirkungskurve von Carbachol wird durch Vorbehandlung der Muskelstreifen mit Endotoxin verändert.
Von Schmidt (193) wurde die Dosiswirkungskurve von Carbachol berechnet: $y = -88,334e^{-0,74897x} + 93,486$
$p \quad 0,05,\ ED_{50} = 0,85\ \mu g/ml.$

Im Vergleich zu dieser Kurve erfährt die Dosiswirkungskurve von Carbachol nach vorherigem Endotoxinzusatz zur Badflüssigkeit eine deutliche Linksverschiebung. Gleiche Carbacholdosen tonisieren also mit Endotoxin vorbehandelte Muskelstreifen stärker als unbehandelte. Da Carbachol auch dann unverändert starke Kontraktionen hervorrufen kann,wenn die Prostaglandinsynthese durch Indomethacin gehemmt wird,erscheint es als unwahrscheinlich,daß Muskulatur auf Carbachol bei erhöhtem Prostaglandinspiegel empfindlicher reagiert. Vielmehr dürfte die beschriebene Linksverschiebung auf eine Addition der Wirkungen des Carbachol einerseits und des erhöhten intrazellulären Prostaglandinspiegels andererseits zurückzuführen sein.

Pentagastrin bewirkt an Darmmuskulatur motorische Aktivität, wie sie auch durch Prostaglandine hervorgerufen wird.

Nach Blockade der Prostaglandinsynthese durch Indomethacin reagiert glatte Darmmuskulatur nicht mehr auf Pentagastrin. Die Reaktionsfähigkeit auf Carbachol bleibt unbeeinflußt. Pentagastrin wirkt also nur in Anwesenheit von Prostaglandin. Pentagastrin könnte die Synthese von Prostaglandin oder die des Antagonisten stimulieren. Für eine Beeinflussung von Syntheseleistungen spricht auch die Wirkungslatenz von 6 - 10 Minuten.

Aufgrund seiner geringen Wirkung, die Cholecystokinin in vitro an glatter Muskulatur zeigt, dürfte ihm keine entscheidende Bedeutung in der Physiologie der Darmmotorik zukommen.
Prostaglandin A_1 wirkt erheblich schwächer als etwa Prostaglandine der E-Gruppe auf Taenien. Da Prostaglandin A_1 auch eine relativ hohe Halbwertszeit im Organismus besitzt (150), dürfte es im Gegenstz zu Prostaglandinen anderer Gruppen weniger lokale als hormonelle Fernwirkungen besitzen.

Adrenalin ist in der Lage, die durch Prostaglandinapplikation provozierten Kontraktionen menschlicher Taenienstreifen aufzuheben. Bruch (28) beschreibt dieses Verhalten mit einer Dosiswirkungskurve:

$$y = 94{,}175\, e^{-3{,}056\, x} + 2{,}974 \quad P < 0{,}01$$

In eigenen Versuchen wurde das Verhalten des spontanaktiven Dickdarmes auf Adrenalin untersucht. Gegenüber der obigen Kurve zeigt die Adrenalin-Dosiswirkungskurve am spontanaktiven Darm eine leichte Rechtsverschiebung.

Propranolol allein gegeben ist imstande, den Grundtonus glatter Muskulatur zu erhöhen. Adrenalin und Propranolol wirken kompetitiv an β-Rezeptoren.

Die Dosiswirkungskurven von Carbachol, die entweder nach Präinkubation mit Glukagon oder mit Insulin gewonnen wurden, zeigen keine Abweichungen voneinander. Da Glukagon und Insulin die Adenylzyklase unterschiedlich beeinflussen sollen, anderseits keine Wirkunsänderung von Carbachol durch Glukagon oder Insulin zu beobachten ist, ist eine Beteiligung

der Adenylzyklase bei der Vermittlung cholinerger Reaktionen unwahrscheinlich.

Theophyllin, ein Phosphodiesterasehemmer, ändert den Tonus glatter Muskulatur nach Blockade der β-Rezeptoren nicht. Damit kann eine Stimulierung von α-Rezeptoren durch Theophyllin ausgeschlossen werden.

Will man quantitative Aussagen über das Kontraktionsvermögen glatter Muskulatur machen, muß man die Muskelpräparate bei vergleichbarer Vordehnung untersuchen, da die entwickelte Kraft stark von der jeweiligen Ausgangslänge abhängt. Es bietet sich an, diejenige Vordehnung zu wählen, bei der die Muskulatur die höchste Kraftentwicklung zeigt.

In eigenen Untersuchungen wurden die Längen-Wirkungs-Beziehungen, die an Dünndarmmuskulatur bestehen, untersucht.

Sowohl die bindegewebigen Strukturen der Darmwand als auch die glatte Darmmuskulatur setzen einer Dehnung des Darmes Widerstand entgegen. Auch bei geringer Längenänderung nimmt die Vorspannung der Dünndarmzirkulärmuskulatur nur wenig zu, was in den dynamisch-plastischen Eigenschaften glatter Muskulatur begründet ist. Bei weiterer Dehnung wird die Ruhedehnungskurve zunehmend steiler. Dies bedeutet für den Darm Schutz vor Überdehnung. Die Ringmuskulatur des Dünndarms erreicht ihr Arbeitsmaximum bei einer Vordehnung auf 190 % der Ausgangslänge L_0. Dabei beträgt die maximale aktiv entwickelte Kontraktionskraft bezogen auf eine Querschnittseinheit etwa 7800 dyn/mm^2. Anscheinend müssen auch die kontraktilen Strukturen der glatten Muskulatur, ähnlich wie dies auch bei der Skelettmuskulatur der Fall ist, in einen für eine Kontraktion optimalen Zustand verbracht werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit In-vitro-Versuchen wurden die Wirkungen verschiedener Pharmaka auf menschliche Dickdarmlängsmuskulatur untersucht.Auch wurden mechanische Eigenschaften menschlicher Dünndarmzirkulärmuskulatur analysiert.

Prostaglandine sind für die peristaltische Aktivität glatter Muskulatur unentbehrlich.

Der Antagonist des c-AMP führt zu starkem Spannungsanstieg.

Monobutyryl-c-AMP erhöht Tonus und Spontanaktivität glatter Muskulatur.

Die Hemmung des Prostaglandinabbaus durch Endotoxin bewirkt eine Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve von Indomethacin und eine Linksverschiebung der Carbacholdosiswirkungskurve.

Die Wirkung von Pentagastrin auf glatte Darmmuskulatur ist von einer intakten Prostaglandinsynthese abhängig.

Adrenalin erschlafft dosisabhängig spontanaktive Dickdarmmuskulatur.

Prostaglandin A_1 und Cholecystokinin haben nur geringen Einfluß auf die Darmmotilität.

Das wandständige Enzym Adenylzyklase ist an der Vermittlung der Carbacholwirkung nicht beteiligt.

Theophyllin stimuliert α-Rezeptoren nicht.

Menschliche Dünndarmzirkulärmuskulatur entwickelt bei einer Vordehnung auf 190 % der Ausgangslänge ihre größte Kontraktionskraft.Die höchstmögliche aktiv erzeugte Spannung pro Querschnittseinheit beträgt etwa 7800 dyn/mm^2.

Für die freundliche Überlassung des Themas, für das Referat und für die Erlaubnis, in der Klinik arbeiten zu dürfen, danke ich herzlich Herrn Professor Dr. med. E. Kern.

Herrn Professor Dr. med. E. Schmidt danke ich herzlich für die Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Abbott , W. O.
Pendergrass, E. P.
Intubation studies of the human small intestine,
Am. J. Roentgenol. 35 (1956), S. 280

2) Ambache, N.
Brummer, H. C.
Rose, J.G.
Whiting, J.
Atropine-resistant longitudinal muscle spasm due to excitation of non cholinergic neurones in Auerbach's plexus,
J.Physiol. (1968) 705

3) Ambache, N
Brummer, H. C.
Rose, J. G.
Whiting, J.
Thin layer chromatography of spasmogenic insuturated hydroxy-acids from various tissues,
J. Physiol. (Lond.) 185 (1966),S.77

4) Ambache, N.
Brummer, H. C.
Whiting, J.
Wood, M.
Atropine-resistant substances in extracts of plexus-containing longitudinal muscle (PC-LM) from quinea-pig ileum,
J. Physiol. (Lond.) 186 (1966), S. 32

5) Anderson, S.
Bulbogastrone,
in: Symposium gastrointestinal hormones, hrsg.von J. C.Thompson.
Austin, London 1975

6) Änggard, E.
Larsson, C.
Samuelsson, B.
Distribution of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase and prostaglandinin-13-reduction in tissues of swine,
Acta Physiol. Scand. 81 (1971), S.396

7) Änggard, E.
Samuelsson, B.
A prostaglandindehydrogenase from pig lung,
Methods Enzymol. 14 (1969), S. 215

8) Bartels, J.
Vogt, W.
Wille, G.
Prostaglandin release from and formation in perfused frog intestine,
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmak. 259 (1968), S. 153

9) Bennett, A
A pharmacological investigation of human isolated ileum,
Nature 208 (1965), S. 1289

10) Bennett, A.
A pharmacological study of the motility of the human gastrointestinal tract,
Gut 7 (1966), S. 307

11) Bennett, A.
Cholera and prostaglandins
Nature 231 (1971), S. 536

12) Bennett, A.
Effect of gastrin in isolated smooth muscle preparations,
Nature 208 (1965), S. 170-173

13) Bennett, A.
Pharmacology of colonic muscle, symposium on colonic function (1975) S. 307

14) Bennett, A.
The pharmacology of isolated gastrointestinal muscle,
in: Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion Vol II,
hrsg. von P. Holton.
Oxford,New York,Toronto,Sidney

15) Bennett, M. R.
Burnstock, G.
Electrophysiology of the innervation of intestinal smooth muscle,
in: Handbook of Physiology;Alimentary tract, Bd. IV. hrsg.von C. F. Code. Washington 1968

16) Bennett, A.
Eley, K. G.
Scholes, G. B.
Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on human,guinea-pig,and rat isolated small intestine,
Br. J. Pharmacol. 34 (1968), S.639

17) Bennett,A.
Friedman, C. A.
Vane, J. R.
Release of prostaglandin E_1 from rat stomach,
Nature (Lond.) 216 (1967), S. 873

18) Bennett, A.
Murray, J. C.
Wyllie, J. H.
Occurence of prostaglandin E_2 in the human stomach and a study of its effects on human isolated gastric muscle,
Br. J. Pharmacol. 32 (1968), S. 339

19) Bergström, S.
Isolation,structure and action of prostaglandins,
in: Proceedings of the 2nd Nobel Symposium,hrsg.von S.Bergström und B. Samuelsson.
New York,Stockholm (1967)

20) Bergström, S.
Krabisch, L.
Samuelsson, B.
Sjövall, J.
Preparation of prostaglandin F from prostaglandin E,
Acta.Chem.Scand. 16 (1962), S. 969

21) Bergström, S.
The isolation of prostaglandin E from sheep prostata glands,
Acta.Chem.Scand. 14 (1960), S. 1701

22) Berry, L.J.
Bacterial toxins,
Lloydia 38 (1975), S.1

23) Bertaccini, G.
Erspamer, V.
Melchiorri, P.
Gastrin release by bombesin in dog,
Br. J. Pharmacol 52 (1974), S. 219-225

24) Brecht, K. — Muskelphysiologie, in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, hrsg. von W. D. Keidel. 4. Aufl. Stuttgart 1975

25) Brooks, A. M. Grossman, M.I. — Effect of secretin an cholecystokinin on pentagastrin stimulated gastric secretion in man, Gastroenterology 59 (1970), S. 114–119

26) Brown, J. C. — The purification, amino acid composition and sequence, and physiological activity of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of dogs, Rendic. R. Gastroent. 3 (1971), S. 119

27) Brown, J. C. Dryburg, I. R. Moccia, P. Pederson, R. A. — The current status of GIP, in: Symposium gastrointestinal hormones, hrsg. von I.C. Thompson. Austin, London 1975

28) Bruch, H.-P. Schmidt, E. Laven, R. — The modulation of the prostaglandin-induced (E_1, E_2, $F_{2\alpha}$) motility of the large intestine by the adrenergic system, Acta Hepatogastroenterol. 23 (1976), S. 430

29) Bülbring, E. — Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle, J. Physiol. (Lond.), 128 (1955), S. 200 - 221

30) Bülbring, E. Kuriyama, H. — Effects of changes in ionic environment on the action of acetylcholine and adrenaline on the smooth muscle of the isolated taenia coli of the guinea-pig, J. Physiol. (Lond.) 142 (1958), S. 480

31) Burnstock, G.
Campbell, G.
Rand, M. J.
The inhibitory innervation of the taenia of the guinea-pig coecum, J. Physiol. (Lond.) 182 (1966),S.504

32) Butcher, R. W.
Baird, L. E.
Effects of prostaglandin on adenosine - 3' - 5' - monophosphate levels in fat and other tissues, J. Biol. Chem. 243 (1968), S. 1713

33) Bygdeman, M.
The effect of different prostaglandins on the human myometrum in vitro, Acta. Physiol. Scand. 63 (1964), Suppl. 242, S. 1

34) Bygdeman, M.
Wiqvist, N.
Early abortion in the human, Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971),S. 473

35) Chedid, L.
Colloq. Int. Centre. Nat. Rech. Sci. 174 (1969), S. 1

36) Classen, M. et al.
Wirkung von Prostaglandin E_1 auf die basale Magensekretion des Menschen, Klin.Wschr. 48 (1970), S. 876

37) Coceani, F. et al.
Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach, Am. J. Physiol. 213 (1967), S.1056

38) Coceani, F.
Wolfe, L. S.
On the action of prostaglandin E_1 and prostaglandins from brain on the isolated rat stomach, Canad. J. Physiol. Pharmacol. 44 (1966), S. 933

39) Cohen, M. M. et al. Further observations on mesenteric vasoconstriction survival and the clotting defect after endotoxin administration, Br. J. Pharmacol. 48 (1973), S. 555

40) Collier, J. G.
Herman, A. G.
Vane, J. R. J. Physiol. (Lond.) 230 (1973), S. 19

41) Connell, A. M. The motility of the peloric colon II. Paradoxical motility in diarrhoea and constipation, Gut 9 (1962), S. 342

42) Connell, A. M.
Logan, C. J. H. The role of gastrin in gastroileocolic responses, Am. J. Dig. Dis. 12 (1967), S. 277

43) Corazziari, E.
Delle Fave, F. G.
Melchiorri, P. Effects of a new peptide,bombesin, on gall bladder and duodeno-jejunal mechanical activity in man, in: Procedings of the 4 th international symposium on the gastrointestinal motility,hrsg.von E. E. Daniel et al. .

44) Crefeld, S. van
Pascha, C. N. Influenc of prostaglandins E_1 and E_2 on aggregation of blood platelets, Nature 218 (1968), S. 361

45) Csapó, A Actomyosin content of the uterus, Nature 162 (1948), S. 218

46) Cummings, J. H.
Newman, A.
Misiwicz, J. J.
Milton-Thompson,G.J.
Billings, J. A. Effect of intravenous prostaglandin $F_{2\alpha}$ on small intestine function in man, Nature 243 (1973), S. 169

47) Dauchel, J.
Schang, J. C.
Kachelhoffer, J.
Eloy, R.
Grenier, J. F.
Effects of some drugs on electrical activity on the gut of the postoperative period,
Eur. Surg. Res. 8 (1976), S. 26-38

48) Davenport, H. W.
Physiology of the Digestive Tract.
Chicago 1961, Year Book Medical Publishers, Inc.

49) Davenport, H. W.
Physiology of the Digestive Tract.
Chicago 1971, Year Book Medical Publishers, Inc.

50) Dollinger, H. C.
Bez, R.
Raptis, S.
Uexküll, T. v.
Goebell, H.
Effects of secretin and cholecystokinin on motor activity of human jejunum,
Digestion 12 (1975), S. 9 - 16

51) Domschke, W. et al.
13-Nle-Motilin-Analyse der Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt,
Naturwissenschaften 61 (1974),S. 370

52) Douglas, D. M.
Mann, F. C.
The gastro-ileac reflex: Further experimental observations,
Am. J. Dig. Dis. 7 (1940), S. 355

53) Dukes, P. P.
Erythropoietic effects of prostaglandins,
Adv. Biosciences 9 (1973), S. 183

54) Dukes, P. P.
Potentation of erythropoietin effects in marrow cell cultures by prostaglandin E_1 or cyclic 3' , 5' - AMP,
Blood 38 (1971), S.822

55) Easley, R. B.
Thompson, G. H.
Erdos, E. G.
Effects of gastrin-like peptide on uterine smooth muscle,
Proc. Soc. Exp. Biol. 133 (1970),S.870

56) Ehrenpreiss, T.
Some newer aspects on Hirschsprung's disease and allied disorders,
J. Pediatr. Surg. 1 (1966), S. 329

57) Elkeles, R. S.
Hampton J. R.
Harrison, M. J. G.
Mitchell, J. R. A.
Prostaglandin E_1 and human platelets,
Lancet 2 (1969), S. 111

58) Embrey, M.
PG E compounds for induction of labor and abortion,
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971),S.518

59) Emmons, P. R. et al.
Effect of prostaglandin E_1 on platelet behaviour in vitro and in vivo,
Br. Med. J. 2: (1967), S.468

60) Erspamer, V.
Improta, G.
Melchiorri, P.
Evidence of the cholecystokinin release by bombesin in the dog,
Br. J. Pharmacol 52 (1974), S.227-232

61) Erspamer, V.
Melchiorri, P.
Action of bombesin on secretion and motility of the gastrointestinal hormone s,
hrsg. von J. C. Thompson.
Austin,London 1975

62) Euler, U. S.,v.
A depressor substance in the vesicula gland,
J. Physiol. (Lond.) 84 (1935),S. 21

63) Euler, U. S.,v.
Zur Kenntnis der pharmakologischen accessorischen Geschlechtsdrüsen,
Arch.Exp.Pathol.Pharmakol. 175 (1934), S. 78

64) Ferreira, S. H.
Herman, A. G.
Vane, I. R.
Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen, Nature N. Biol. 231 (1971), S. 237

65) Ferreira, S. H.
Vane, J. R.
Prostaglandins: Their disappearance from and release into circulation, Nature N. Biol. 216 (1967), S. 868

66) Fichman, M. P. et al.
Role of prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's syndrome, Am. J. Med. 60 (1976), S. 785

67) Fine, J.
Frank, E. D.
Ravin, H. A.
The bacterial factor in traumatic shock, N. Engl. J. Med. 260 (1959), S.214

68) Fishlock, D. J.
Effect of bradykinin on the human isolated small and large intestine, Nature N. Biol. 212 (1966), S. 1533

69) Fleckenstein, P.
Oigaard, A.
Effects of cholecystokinin on the motility of the distal duodenum and the proximal jejunum in man, Scand. J. Gastroenterol. 12 (1977), S. 375

70) Flesher, B.
Bennett, A.
Responses of human,guinea-pig and rat colonic circulär muscle to prostaglandins, J. Lab. Clin. Med. 74 (1969), S.872

71) Füllgrafft, G.
Prostaglandine, Med. Klin. 68 (1973), S. 195

72) Galanos, C
Rietschel, E. T.
Lüderitz, O.
Westphal, O
Eur. J. Bioch. 19 (1971), S. 143

73) Galanos, C
Rietschel, E. T.
Lüderitz, O.
Westphal, O.
Biological activities of lipid A complexed with bovine-serum albumin, Eur. J. Biochem. 31 (1972), S. 31

74) Ganong, W. F.
Medizinische Physiologie. Berlin,Heidelberg,New York 1971

75) Geller, R. G.
Govier, W. C.
Pisano, J. J.
Tanimura, T.
van Clineschmidt, B.
The action of ranatensin,a new polypeptide from amphibian skin, on the blood pressure of experimental animals, Br. J. Pharmacol. 40 (1970), S. 605

76) Goerttler, K.
Der Bau der„Muscularis mucosae" des menschlichen Darmes und ein Befund über den Bau seiner „Muscularis propria", Gegenbaurs Morph. Jb. 90 (1951), S. 33 - 58

77) Goerttler, K.
Der konstruktive Bau der menschlichen Darmwand, Morphologisches Jahrbuch 69 (1922), S. 329

78) Goldblatt, M. W.
A depressor substance in seminal fluid, Chem. Ind. 52 (1933), S. 1056

79) Goldblatt, M. W.
Properties of human seminal fluid, J. Physiol. (Lond.) 84 (1935), S. 208

80) Golenhofen, K.
Physiologie der Uretermuskulatur, in: Ureterdynamik, hrsg. von W. Lutzeyer und H. Melchior. Stuttgart 1971, S.47

81) Golenhofen, K. — Spontaneus activity and functional classification of mammalian smooth muscle, in: Physiology of smooth muscle, hrsg. von E. Bülbring und M. F. Shuba. New York 1976

82) Golenhofen, K. — Theorie of P and T system for calcium activation in smooth muscle, in: Physiology of smooth muscle, hrsg. von E. Bülbring und M. F. Shuba New York 1976

83) Granström, E. — On the metabolism of prostaglandin E_1 in man: Prostaglandins and related factors 50, Progr. Biochem. Pharmacol. 3 (1967), S. 89

84) Granström, E. — Of the metabolism of prostaglandin $F_{2\alpha}$ in femal subjects, J. Biol. Chem. 246 (1971), S. 5254

85) Gregory, R. A. Tracy, H. J. — The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa, Gut 5 (1964), S. 103 - 117

86) Grossman, M. I. — Cholinergic potentation of the response to gastrin, J. Physiol. (Lond.) 157 (1961),S.14-15

87) Gutiérrez, G. William, Y. C. Dinoso, V. P. — Actions of cholecystokinin and secretin on motor activity of small intestine in man, Gastroenterology 67 (1974), S. 35-41

88) Haemel, H. — Neuere Auffassungen zur Zusammensetzung,Wirkung und Bedeutung der intestinalen Mikroflora, Internist 10 (1969), S. 279

89) Hamberg, M. Samuelsson, B. — On the metabolism of prostaglandins E_1 and E_2 in man, J. Biol. Chem. 248 (1973),S. 1184

90) Hasselbach, W. Kramer, K. — Muskel, hrsg.von O.H.Gauer,K.Kramer, R.Jung. 2. Aufl. München,Berlin, Wien 1975 (=Physiologie des Menschen, 4)

91) Heath, E. C. Ghalambor, M. A. — Biochem. Biophys. Res. Commun.10 (1935), S. 340

92) Herman, A. G. Vane, J. R. — Arch. Int. Pharmacodyn. 208 (1974), S. 365

93) Herman, A. G. Vane, J. R. — Endotoxin and production of prostaglandins by the isolated rabbit jejunum. Influence of indomethacin, Arch. Int. Pharmacodyn. 213 (1975), S.328

94) Higgins, C. B. Braunwald, E. — The prostaglandins, Am. J. Med. 53 (1972), S. 92

95) Himman, J. W. — Prostaglandins, Ann. Rev. Biochem. 41 (1972), S. 161

96) Holzknecht, G. — The normal peristaltic of the colon, Am. J. Dig. Dis. 14 (1969), S. 57

97) Horton, E. W. — Hypothesis on physiological roles of prostaglandins, Physiol. Rev. 49 (1969), S. 122

98) Horton, E. W.; Thompson, C.; Jones, R. L.; Poyser, N. — Release of prostaglandins, Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971), S. 351

99) Horton, E. W.; Main, I. H. M. — A comparison of the actions of prostaglandins $F_{2\alpha}$ und E_1 on smoothe muscle, Br. J. Pharmacol. 24 (1965), S. 470

100) Huxley, H. E. — The mechanism of muscular contraction, Science 164 (1969), S. 1356 - 1366

101) Huxley, H. E.; Hanson, J. — The molecular basis of contraction in cross-striated muscles, in: The structure and function of muscle, hrsg. von G. H. Bourne. New York, London 1960

102) Huxley, A. F.; Simmons, R. M. — Proposed mechanism of force generation in striated muscle, Nature 233 (1971), S. 533

103) Ivy, A. C.; Oldberg, E. — Hormone mechanism for gall bladder contraction and evacuation, Am. J. Physiol. 86 (1928), S. 599

104) Jacoby, H. J.; Marshall, C. H. — Antagonism of cholera endotoxin by antiinflammatory agents in the rat, Nature 235 (1972), S. 163 - 165

105) Jaffe, B. M. — Prostaglandins E and F in endocrine diarrheagenic syndroms, Ann. Surg. 184 (1976), S. 516

106) Jaffe, B. M. — Surgical implications of prostaglandins, in: Practise of surgery. Current review, 2 (1975), S. 448 St. Louis

107) Jaffe, B. M.
Behrman, H. R.
Parker, C. W. — Radioimmunoassay measurement of prostaglandin E,A and F in human plasma, J. Clin. Invest. 52 (1973), S. 398

108) Jennewein, H. M.
Bauer, R.
Hummelt, A.
Lepsin, G.
Siewert, R.
Waldeck, F. — Motilin effects on gastrointestinal motility and low esophadeal sphinkter (LES) pressure in dogs, Scand. J. Gastroenterol. 11 (1975), Suppl 39, S.63

109) Johansson, B. — Electromechanical and mechanoelectrical coupling in vascular smooth muscle, in: Angiologica 8, hrsg. von M. Comèl und L. Laszt. Karger, Basel 1971, S. 129

110) Joiner, P. D.
Kadowitz, P. J.
Hughes, J. P.
Hyman, A. L. — Actions of prostaglandins E_1 und $F_{2\alpha}$ on isolated intrapulmonary vascular smooth muscle, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150 (1975), S. 414

111) Jones, R. L. — A prostaglandin isomerase in cat plasma, Biochem. J. 119 (1970), S. 64

112) Jorpes, E.
Mutt, V. — Cholecystokinin (CCK) - Physiologie und Anwendung, Klin. Wschr. 48 (1970), S. 65

113) Joyner, W. L.
Kokas, E.
Effect of various gastrointestinal hormones and vasoactive substances on villous motility,
Comp. Biochem. Physiol. 46 A (1973), S. 171

114) Justin-Besncon, L.
Etienne, J. - P.
Dystoniere gastrique réversible rélétative d'un tuberculome du cervelet,
Sem. Hop. Paris 36 (1960), S. 2120

115) Justin-Besancon, L.
Grivaux, M.
Laville, C.
Hirnstamm und Verdauungs-Physiopathologie
Archives des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition
53 (1964), S. 1273

116) Kadowitz, Ph. J.
Sweet, C. S.
Brody, M. J.
Circ. Res. 30, 31 (1972), Suppl.II,S.2

117) Kaplan, E. L.
Sizemore, G. W.
Peskin, G. W.
Jaffe, B. M.
Humoral similarities of carcinoid tumors and medullary carcinomas of the thyroid,
Surgery 74 (1973), S. 21

118) Karim, S. M. M.
Action of prostaglandin in the pregnant woman,
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971), S. 483

119) Karim, S. M. M.
Hillier, K.
Distribution of prostaglandins E_1, E_2, F_1 and $F_{2\alpha}$ in some animal tissues,
J. Pharm. Pharmacol. 20 (1968),S.749

120) Karim, S. M. M.
Sandler, M.
Williams, E. D.
Distribution of prostaglandins in human tissues,
Br. J. Pharmacol. 31 (1967), S. 340

121) Kasai, N.
Nowotny, A.
J.Bacteriol. 94 (1967), S. 1824

122) Kauffmann, F.
Lüderitz, O.
Stierlin, H.
Westphal, O.
Zentr. Bacteriol. Parasitenk.
Abt. I Orig. 178 (1960), S. 442

123) Kaumann, A. J.
Birnbaumer, L.
Prostaglandin E_1 action on sinus pacemaker and adenylyl cyclase in kitten myocardium,
Nature 251 (1974), S. 515

124) Kažić, T.
Effect of adrenergic factors on peristalsis and acetylcholine release,
Eur. J. Pharmacol. 16 (1971),
S. 367 - 373

125) Kelly, K. A.
The effect of pentagastrin on canine gastric myoelectric and motor activity,
in: Symposium gastrointestinal hormones, hrsg. von J. C. Thompson. Austin,London 1975

126) Kim, Y. B.
Watson, D. W.
J. Bacteriol. 94 (1967), S. 1320

127) Kirton, K. T.
Cornette, J. C.
Barr, K. L.
Charakterization of antibody to prostaglandin $F_{2\alpha}$,
Biochem. Biophys. Res. Commun.
47 (1972), S. 903

128) Klaus, W.
Piccinini, F.
Über die Wirkung von Prostaglandin E_1 auf den Ca-Haushalt isolierter Meerschweinchenherzen,
Experientia (Basel) 23 (1967),S.556

129) Kokas, E.
Johnston C. L.
Evidence for an intestinal inhibitor of villous motility,
Arch. Intern. Pharmacodyn.
160 (1966), S. 211 - 222

130) Kokas, E.
Johnston, C. L.
Influence of refined villikinin on villous motility,
Am. J. Physiol. 208 (1965), S.1196 - 1202

131) Kokas, E.
Ludany, G.
Die hormonale Regelung der Darmzottenbewegung,
Pfluegers Arch. Ges. Physiol.
232 (1933), S. 293 - 298

132) Kokas, E.
Ludany, G.
Die hormonale Regelung der Darmzottenbewegung II ,
Pfluegers Arch. Ges. Physiol.
234 (1934), S. 182 - 186

123) Konturek, S. J.
Classen, M.
Gastrointestinale Physiologie.
Baden-Baden-Brüssel-Köln 1976

134) Kottegoda, S. R.
Are the excitatory nerves to the circular muscle of the guinea-pig ileum cholinergic?
J. Physiol. (Lond.) 197 (1968),S. 17

135) Krebs, R.
Schrör, K.
Actions of prostaglandin E_2 on myocardial mechanics,coronary vascular resistance and oxygen consumption in the guinea-pig isolated heart preparation,
Br. J. Pharmacol. 55 (1975), S. 403

136) Kunze, H.
Vogt, W.
Significance of phospholipase A for prostaglandin formation,
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971),
S. 123

137) Kurzrok, R.
Lieb, C. C.
Biochemical studies of human semen II. Action of semen in the human uterus, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28 (1930), S. 268

138) Larsson, C.
Änggard, E.
Distribution of prostaglandin metabolizing enzymes in tissues of the swine,
Acta Pharmacol 28 (1970), Suppl. 1, S. 61

139) Lee, J. B.
Prostaglandins and the renal antihypertensive and natruretic endocrine function,
Recent. Prog. Horm. Res. 30 (1974), S. 481

140) Lee, J. B.
Patak, R. V.
Mookerjee, B. K.
Renal prostaglandins and the regulation of blood pressure and sodium and water homeostasis,
Am. J. Med. 60 (1976), S. 798

141) Levin, J.
Poore, T. E.
Zauber, N. P.
Oser, R. S.
N. Engl. J. Med. 283 (1970), S. 1313

142) Lüderitz, O
Ann. N. Y. Acad. Sci. 133 (1966),S.349

143) Lüderitz, O.
Angew. Chem. 82 (1970), S. 708

144) Lüderitz, O.
Jann, K.
Wheat, R.
Compr. Biochem. 26 A (1968), S. 105

145) Lüderitz, O.
Staub, A. M.
Westphal, O.
Bacteriol. Rev. 30 (1966), S. 192

146) Makhlouf, G. M.
Said, S. I.
The effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on digestive and hormonal function, in: Gastrointestinal hormones, hrsg. von I. C. Thompson. Austin,London 1975

147) Martini, G. A.
Dölle, W.
Peterse, F.
Treske, W.
Strohmeyer, G.
Die exsudative Gastroenteropathie, ein polyätiologisches Syndrom, Internist 4 (1963), S. 197

148) Matarazzo, S. A.
Snape, W. J.
Carlson, G. M.
Cohen, S.
The gastrocolic reflex: a gastrin mediated response, Gastroenterology 70 (1976), S. 916

149) Mc Ewan, W.
The function of the coecum and appendix, Lancet 2 (1904), S. 995

150) Mc Giff, J. C.
Terragno, N. A.
Strand, J. C.
Lee, J. B.
Lorignq, A. J.
Ny, K. K. F.
Selective passage of prostaglandin across the lung, Nature (Lond.) 223 (1969), S. 742

151) Meyer, J. H.
Grossman, M. I.
Release of secretin and cholecystokinin, in: Gastrointestinal hormones, hrsg. von L. Demling. Stuttgart 1972

152) Muirhead, E. E.
Daniels, E. G.
Pike, J. E.
Hinman, J. W.
Renomedullary antihypertensive lipids and the prostaglandins, in: Proceedings of the 2nd Nobel symposium, hrsg. von S. Bergström und B. Samuelsson. New York, Stockholm (1967)

153) Murad, F. et al. Biochim. Biophys. Acta 192 (1969), S. 430

154) Murad, F.
Clei, Y. A.
Rall, T. W.
Sutherland, E. W. Adenylcyclase,
J. Biol. Chem. 237 (1962), S. 1233

155) Nakano, J.
Prancan, A. V. Prostaglandin dehydrogenase activity in shock lungs and kidneys,
Klin. Res. 21 (1973), S. 887

156) Nikaido, H. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 48 (1962), S. 1337

157) Nugteren, D. H.
Beerthius, R. K. The enzymic conversion of all cis-8,11,14- icosatrienoic acid into prostaglandin E_1,
Rec. Trav. Chim. 85 (1966), S. 405

158) Oigaard, A.
Dorph, S.
Christensen, K. C.
Christensen, L. Effect of cholecystokinin on electrical spike potentials and intraluminal pressure variations in the human small intestine,
Scand. J. Gastroent. 10 (1975), Suppl. S. 32 - 35

159) Orehek, J.
Douglas, J. S.
Lewis, A. J.
Bouhuys, A. Prostaglandin regulation of airway smooth muscle tone,
Nature N. Biol. 245 (1973), S. 84

160) Osborn, M. J. Studies on the gram-negative cell wall,I. Evidence for the role of 2-keto-3-deoxyoctonate in the lipopolysaccharid of Salmonella typhimurium, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 50 (1963), S. 499

161) Osborn, M. J.
Rosen, S. M.
Rothfield, L.
Horeckerm, B. L.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 48 (1962), S. 1831

162) Panner, B.
Honig, C.
Filament ultrastructure and organisation in vertebrate smooth muscle. Contraction hypothesis based on localization of actin and myosin, J. Cell. Biol. 35 (1967), S. 303

163) Paton, W. D. M.
Vizi, E. S.
The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip, Br. J. Pharmacol. 35 (1969),S. 1o-29

164) Paul, F.
Quantitative Untersuchungen der Wirkung von Pankreas-Glucagon und Sekretin auf die Magen-Darm-Motorik mittels elektromagnetischer Simultanregistrierung beim Menschen, Klin. Wschr. 52 (1974), S. 983-989

165) Pearse, A. G. E.
Polak, J. M.
Bloom, S. R.
Adams, C.
Dryburg, J. R.
Brown, J. C.
Enterochromaffin cells of the mammalian small intestine as the source of motilin, Virchow's Arch. B. Cell. Path. 16 (1974), S. 111

166) Pederson, R. A.
Brown, J. C.
Inhibition of histamine-,pentagastrin-,insulinstimulated canine gastric secretion by pure gastric inhibitory polypeptide, Gastroenterology 62 (1972), S. 393

167) Pierce, N. F.
Wallace, C. K.
Stimulation of jejunal secretion by a crude E.coli endotoxin,
Gastroenterology 63 (1972), S.439-448

168) Piper, P. J.
Vane, J. R.
Wyllie, J. H.
Inactivation of prostaglandins by the lungs,
Nature (Lond.) 225 (1970), S. 600

169) Polak, J. M.
Pearse, A. G. E.
Heath, C. M.
Complete identification of endocrine cells in the gastrointestinal tract using semithin-thin sections to identify motilin cells in human and animal intestine,
Gut 16 (1975), S. 225

170) Privett, O. S.
Studies on the relationship of the synthesis of prostaglandins to the biological activity of essential fatty acids,
Biochim. Biophys. Acta 280 (1972),S.348

171) Radmanović B.
Prostaglandins in the perfusate of the rat small intestine after vagal stimulation,
Jugoslav. Physiol. Pharmac. Acta 4 (1968), S. 123

172) Ramwell, P. W.
Shaw, J. E.
Prostaglandin inhibition of gastric secretion,
J. Physiol. (Lond.) 195 (1968),S. 34

173) Ramwell, P. W.
Shaw, J. E.
The biological significance of the prostaglandine,
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971),S. 10

174) Rattan, S.
Hersh, T.
Goyal, R. K.
Effects of prostaglandins on the lower oesophageal sphincter,
Clin. Res. 19 (1971), S. 660

175) Rayford, P. L.
Miller, T. A.
Thompson, J. C.
Secretin cholecystokinin and newer gastrointestinal hormones,
N. Engl. J. Med. 294 (1976),S.1157

176) Rein, H.
Schneider, M.
Einführung in die Physiologie des Menschen.
16.Aufl. Berlin,Heidelberg,New York 1971

177)- Riecken, E. O.
Die normale Dünndarmschleimhaut und ihre Veränderungen bei der einheimischen Sprue,
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), S. 2295

178) Rietschel, E. T.
Galanos, C.
Tanaka, A.
Ruschmann, E.
Lüderitz, O.
Westphal, O.
Biological activities of chemically modified endotoxins,
Eur. J. Biochem. 22 (1971), S. 218

179) Risse, H. J.
Dröge, W.
Ruschmann, E.
Lüderitz, O.
Westphal, O.
Schlosshardt, J.
Eur. J. Biochem. 1 (1967), S.216-232

180) Ritschie, J. A.
Movement of segmental constriction in the human colon,
Gut 12 (1971)m S. 350

181) Robison, G. A.
Arnold, A.
Hartmann, R. C.
Divergent effects of epinephrine and prostaglandin E_1 on the level of cyclic AMP in human blood platelets, Pharmacol. Res. Commun. 1 (1969), S. 325

182) Rocha e Silva, M. Kinins bradykinin,angiotensin, substance P, Comp. Endocrinol. 2 (1963), S. 64

183) Rocha e Silva, M. The physiological significance of bradykinin, Ann. N. Y. Acad. Sci. 104 (1963), S. 190

184) Saeed, S. A. Roy, A. C. Purification of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase from bovine lung, Biochem. Biophys. Res. Commun. 47 (1972), S. 96

185) Said, S. I. Makhlouf, G. M. Vasoactive intestinal polypeptide: Spectrum of biological activity,in: Endocrinology of the gut, hrsg.von W. Y. Chey und F. P. Brooks. Thorofare, N. J. 1974

186) Said, S. I. Mutt, V. Isolation from porcine intestinal wall of vasoactive actacosapeptide related to secretin and to glucagon, Eur. J. Biochem. 28 (1972), S. 199

187) Said, S. I. Mutt, V. Polypeptide with broad biological activity: Isolation from small intestine, Science 169 (1970), S.1217

188) Salzmann, E. W. Levine, L. Cyclic 3' , 5' - adenosine monophosphate in human blood platelets. II. Effect of N^6,O^2-dibutyryl cyclic 3' , 5' - adenosine monophosphate on platelet function, J. Clin. Invest. 50 (1971), S. 131

189) Samuelsson, B. Biosynthesis of prostaglandins, Fed. Proc. 31 (1972), S. 1442

190) Samuelsson, B.
Granström, E.
Green, K.
Hamberg, M.
Metabolism of prostaglandins,
Ann. N. Y. Acad. Sci. 180 (1971),
S. 138

191) Säuberli, H. F.
Largiader, F.
Vetter, W.
Das Magenantrumhormon Gastrin,
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974),
S. 709

192) Schachter, M.
Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels.
New York. Pergamon (1960) 163

193) Schmidt, E.
In-vitro-Studien zur Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Verdauungstraktsmotilität (Habilitationsschrift).
Würzburg 1977

194) Schölkens, B. A.
Babej, M.
Effect of prostaglandin antagonists on smooth muscle contraction,
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 287 (1975), Suppl.: R 44

195) Schooley, I. C.
Mahlmann, L. J.
Stimulation of erythropoesis in plethoric mice by prostaglandins and its inhibition by antierythropoetin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138 (1971), S. 523

196) Schrör, K.
Krebs, R.
Nookhwun, C.
Increase in the coronary vascular resistance by indomethacin in the isolated guinea-pig heart preparation in the absence of changes in mechanical performance and oxygen consumption,
Eur. J. Pharmacol. 39 (1976), S. 161

197) Schrör, K.
Moncada, S.
Ubatuba, F.
Vane, J.
Transformation of arachidonic acis and prostaglandin endoperoxides by the guinea-pig heart. Formation of RCS and prostacyclin, Eur. J. Pharmacol. 47 (1978), S. 000 - 000

198) Shaw, J. E.
Ramwll, P. W.
Inhibition of gastrin secretion in rats by prostaglandin E_1, in: Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, hrsg. von P. W. Ramwell und J. E. Shaw. New York 1968

199) Shaw, J. E.
Ramwell, P. W.
Separation,identification and estimation of prostaglandins, Methods Biochem. Anal. 17 (1969), S. 325

200) Shio, H.
Ramwell, P. W.
Effect of prostaglandin E_2 and aspirin on the secondary aggregation of human platelets, Nature N. Biol. 236 (1972), S. 45

201) Silver, M. J.
Smith, J. B.
Ingerman, C.
Kocsis, J.J.
Human blood prostaglandins. Formation during clotting, Prostaglandins 1 (1972), S. 429

202) Singh, I.
Release of substance P on nervous and electrical stimulation on frog's stomach muscle, Arch. Int. Pharmacodyn. 143 (1963), S. 138

203) Skarnes, R. C.
Harper, M. J. K.
Prostaglandins 1 (1972), S. 191

204) Smith, A. N.
Hoog, D.
Effect of gastrin II on the motility of the gastrointestinal tract, Lancet 19 (1966), S. 403

205) Smith, J. B.
Willis, A. L.
Formation and release of prostaglandins by platelets in response to thrombin,
Br. J. Pharmacol. 40 (1970), S. 545

206) Stockley, H. L.
Bennett, A.
The intrinsic innervation of human sigmoid colonic muscle, in: Proceedings of the fourth International Symposium on Gastrointestinal Motility, hrsg. von E. Daniel. Vancouver (1974),S. 163 - 176

207) Strunz, U. et al.
Analysis of the motor effects of 13-norleucin-motilin on the rabbit, guinea-pig,rat and human alimentary tract in vitro,
Gastroenterology 68 (1975), S. 1485

208) Sweatman, W. J. F.
Collier, A. O. J.
Effects of prostaglandins on human bronchial muscle,
Nature (Lond.) 217 (1968), S. 69

209) Takeguchi, C.
Kono, E.
sih, C. J.
Mechanism of prostaglandin biosynthesis. Charakterization and assay of bovine prostaglandin synthetase,
Biochemistry 10 (1971), S. 2372

210) Terragno, D. A.
Crowshow, K.
Terragno, N. A.
Mc Giff, J. C.
Prostaglandin synthesis by bovine mesenteric arteries and veins,
Circ. Res. 36, 37 (1975),Suppl. I, S. 76

211) Thompson, J. C.
Bunchman II, H. H.
Reeder, D. D.
Inhibition of gastrin release in man and in dogs, in: Gastrointestinal hormones, hrsg. von L.Demling. Stuttgart 1972

212) Thye Yin, E. et al.
Picogram sensitive assay for endotoxin: Gelation of limulus polyphemus blood cells lysate induced by purified lipopoylsaccharides and lipid A from gram-negative bacteria, Biochim. Biophys. Acta 261 (1972), S. 284

213) Torsoli, A.
Ramorino, M. L.
Ammaturo, M. V.
Capruso, L.
Paoluzi, P.
Anzini, F.
Mess movements and intracolonic pressures,
Am. J. Dig. Dis. 16 (1971), S. 693

214) Tripodi, D.
Nowotny, A.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 133 (1966), S. 604

215) Vane, J. R.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs,
Nature N. Biol. 231 (1971), S. 232

216) Vane, J. R.
The release and fate of vasoactive hormones in the circulation,
Br. J. Pharmakol. 35 (1969), S. 209

217) Vantrappen, G.
Hellemanns, J.
Verbecke, S.
Vandenbrouche, J.
La motilité duodénale, in: Rapport au VII^{e} Congrés International de Gastro-Entérologie,
Bruxelles 1-6 juin (1964)

218) Vizi, E. S. — Acetylcholine release from guinea-pig ileum by parasympathetic ganglion stimulants and gastrin like polypeptides, Br. J. Pharmacol. 47 (1973), S. 765 - 777

219) Vizi, E. S.
Bertaccini, G.
Impicciatore, M.
Knoll, J. — Evidence that acetylcholine released by gastrin and related polypeptides contributes to their effect on gastrointestinal motility, Gastroenterology 64 (1973), S. 268 - 277

220) Vogler, K. et al. — A new purification procedure and biological properties of substances P, Ann. N. Y. Acad. Sci. 104 (1963), S.378

221) Vogt, W. — Chromatographie darmerregender lipoidlöslicher Säuren an SiO_2, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 240 (1966), S. 196

222) Vogt, W. — Über die stoffliche Grundlage der Darmbewegungen und des Vagusreizes am Darm, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 206 (1949), S. 1

223) Waller, S. L. — Prostaglandins and the gastrointestinal tract, Gut 14 (1973), S. 402

224) Walsh, D. A.
Perkins, J. P.
Krebs, E. G. — J. Biol. Chem. 243 (1968), S. 3763

225) Wang, S. C.
Borison, H. L. — The vomiting center. A critical experimental analysis, Arch. Neurology Psych. (1950), S. 63

226) Wang, S. C.
Cuinn, H. J.
Experimental motion sickness in dogs functional importance of chemoceptive emetic trigger zone, Am. J. Physiol. 178 (1954), S. 111

227) Wasner, H. K.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. 357 (1976), S. 285

228) Wasner, H. K.
Persönliche Mitteilung. Physiol.Chem. Institut Univ.Würzburg

229) Wasner, H. K.
Preparation of a liver plasma membrane with an adrenaline responsive adenylcyclase after inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin, FEBS Lett. 72 (1976), S. 127

230) Wasner, H. K.
Regulation of proteinkinase and phosphoprotein-phosphatase by cyclic AMP and c-AMP-antagonist, FEBS Lett. 57 (1975), S. 60

231) Waterfall, W. E.
Brown, B. H.
Duthie, H. L.
Whittaker, G. E.
The effects of hormonal agents on the myoelectrical activity of the terminal ileum, Gut 13 (1972), S. 528 - 534

233) Waterfall, W. E.
Duthie, H. L.
Brown, B. H.
The electrical and motor actions of gastrointestinal hormones on the duodenum in man, Gut 14 (1973), S. 689 - 696

233) Weeks, J. R.
Prostaglandins, Ann. Rev. Pharmacol. 12 (1972),S.317

234) Welbourne, R. B.
Current status of the apudomas, Ann. Surg. 185 (1977), S. 1

235) Westphal, O. — Ann. Inst. Pasteur 98 (1960), S. 789

236) Westphal, O.
Lüderitz, O. — Angew. Chem. 66 (1954), S. 407

237) Weyer, E. M. — Ann. N. Y. Acad. Sci. 133 (1966), 277

238) Williams, E. D.
Karim, S. M. M.
Sandler, M. — Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. A possible cause of the associated diarrhea, Lancet 1 (1968), S. 22

239) Willis, A. L.
Davison, P.
Ramwell, P. W. — Inhibition of intestinal tone,motility and prostaglandin biosynthesis by 5,8,11,14-eicosatetraynoid acid (TYA), Prostaglandins 5 (1974), S. 4

240) Wober, W.
Alanpović, P. — Eur. J. Biochem. 19 (1971), S. 357

241) Zetler, G. — Substanz P, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 245 (1963), S. 263

242) Zusman, R. M.
Caldwell, B. V.
Speroff, L.
Behrman, H. R. — Radioimmunoassay for the A prostaglandins, Prostaglandine 2 (1972), S. 41

L E B E N S L A U F

Am 30. Juni 1955 wurde ich in Aschaffenburg geboren. Mein Vater ist Oberstudienrat, meine Mutter ist Hausfrau.
Meine Kindheit verbrachte ich in Großostheim (Landkreis Aschaffenburg) und in Sontra (Bezirk Kassel). Ab 1961 besuchte ich in Großostheim die Volksschule, seit 1965 das Kronberg - Gymnasium in Aschaffenburg (Humanistisches Gymnasium). Mein Reifezeugnis erhielt ich am 22. Juni 1974.
Im Herbst 1974 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Hier bestand ich 1976 die Ärztliche Vorprüfung. Im Herbst 1980 konnte ich mit dem letzten Teil des Staatsexamens mein Studium erfolgreich abschließen.

Großostheim, im November 1980

Gerhard Kehrer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80